

БИОХИМИЯ ПСИХОЗОВ

МЕДГИЗ • 1963



Chemical concepts of psychosis

PROCEEDINGS OF THE SYMPOSIUM ON
CHEMICAL CONCEPTS OF PSYCHOSIS HELD AT THE
SECOND INTERNATIONAL CONGRESS OF
PSYCHIATRY IN ZURICH (SWITZERLAND),
SEPTEMBER 1 TO 7, 1957

EDITED BY MAX RINKEL

*Massachusetts Mental Centre
(Boston Psychopathic Hospital) Boston, Massachusetts*

WITH

HERMAN C. B. DENBER

Manhattan State Hospital, New York, N. Y.

PETER OWEN LIMITED, LONDON

БИОХИМ

МАТЕРИАЛЫ
КОНЦЕПЦИ

И МЕЖДУН

КОНГРЕССА

1-7 СЕНТЯБ

Общая редакция

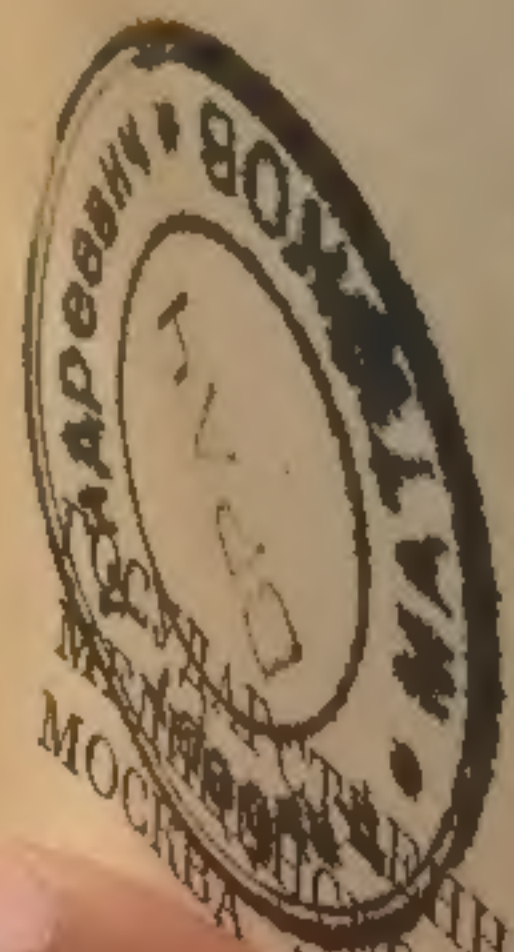
М. РИНКЕЛ

Перевод

И. Х. ДВОРЕЦ

Под редакцией

проф. Д. Д. ФЕД



Биохимия психозов

МАТЕРИАЛЫ СИМПОЗИУМА ПО ХИМИЧЕСКИМ
КОНЦЕПЦИЯМ ПСИХОЗА

II МЕЖДУНАРОДНОГО ПСИХИАТРИЧЕСКОГО
КОНГРЕССА В ЦЮРИХЕ (ШВЕЙЦАРИЯ)

1—7 СЕНТЯБРЯ 1957 г.

Общая редакция сборника

М. РИНКЕЛЯ и Г. ДЕНБЕРА

Перевод

И. Х. ДВОРЕЦКОГО и Б. М. СЕГАЛА

Под редакцией

проф. Д. Д. ФЕДОТОВА



ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ
МОСКВА, 1963

АННОТАЦИЯ

Сборник «Биохимия психозов» представляет собой изложение докладов крупнейших зарубежных специалистов в данной области на II Международном конгрессе психиатров. Основное внимание в книге уделено новым данным о характере биохимических нарушений при одном из самых тяжелых и вместе с тем наиболее распространенных психических заболеваний — шизофрении. Одновременно приводятся различные сведения о так называемых экспериментальных психозах и о некоторых психофармакологических средствах. Сборник знакомит читателя с современным состоянием этих вопросов, он содержит богатый фактический материал и представляет большой интерес для научных работников (психиатров, биохимиков, фармакологов, физиологов), занимающихся изучением психических заболеваний и разработкой методов их лечения. Он окажется также ценным справочником для врачей, интересующихся теоретическими вопросами психиатрии.

ПРЕДИСЛОВИЕ К ИЗДАНИЮ

Предлагаю
доклады ряда
щенном новей
концепций пс
деленный отп
дует на систе
ложение всей
вую очередь о
биохимических
называемых э
щены в различ
дологических и
тельство позво
ем взглядов на
дает книге ост
Ученными ра
ство данных, пр
ний, с помощью
природу шизофр
патологоанатом
френией (Bayle,
М. О. Гуревич, и
ные авторы стр
ческого процесса
риальных [в час
и др.] и вирусны
гипоксией мозга
М. Я. Серейский
го) углеводного
скими сдвигами,
систем, генетич

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие к русскому изданию. <i>Д. Д. Федотов</i>	5
Предисловие. <i>Max Rinkel</i>	12

Часть первая ИСТОРИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

1. Химические концепции психоза (исторический обзор). <i>Humphry Osmond</i>	17
2. Первые эксперименты, приведшие к химической концепции психоза. <i>Henri Baruk</i>	31

Часть вторая

ХИМИЧЕСКОЕ, КЛИНИЧЕСКОЕ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ МЕСКАЛИНА, МЕТАБОЛИТОВ, ЭПИНЕФРИНА, ХЕЛАЦИИ, СЕРОТОНИНА, ИНДОЛОВ, ЦЕНТРАЛЬНЫХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ

3. Химические основы психоза. Нейрофармакологическое обоснование химической концепции. <i>Edward V. Evarts</i>	43
4. Лизергиновый психоз	58
I. Фармакологический аспект лизергинового психоза. <i>A. Cerletti</i>	58
II. Психологический аспект лизергинового психоза. <i>Max Rinkel</i>	68
III. Диэтиламид лизергиновой кислоты и близкие ему соединения. <i>Albert Hoffman</i>	77
IV. Психоз и фармакологические средства, воздействую- щие на автономную нервную систему. <i>J. E. Thuiller</i>	81
5. Мескалиновый психоз	93
I. Фармакологические свойства мескалина. <i>Wolfram Block</i>	93
II. Клинические данные о состояниях, вызываемых мес- калином. <i>Herman C. B. Denber</i>	106
6. Метаболиты эпинефрина	112
Метаболиты эпинефрина и их отношение к шизофрении. <i>Abram Hoffer</i>	112

7. Фармакологически вызванные психозы. <i>Paul H. Hoch, Harry H. Pennes, James P. Cattell</i>	125
8. Хелация как интегративная химическая концепция психозов. <i>John C. Saunders</i>	136
9. Серотонин и его отношение к функциям мозга	141
I. Фармакология серотонина (5-НТ) (Обзор). <i>Betty M. Twarog</i>	141
II. Участие серотонина в психических процессах. <i>D. W. Woolley</i>	156
III. Действие психотропных средств (с биохимической и физиологической точек зрения). <i>Bernard B. Brodie, Donald F. Bogdanski и Parkhurst A. Shore</i>	169
10. Индол	182
I. Двухмерная бумажная хроматография индолов мочи у здоровых людей и у больных хронической шизофренией. <i>Aaron Feldstein, Iris M. Dibner, Hudson Hoagland</i>	182
II. Индольные вещества у больных шизофренией (хроматографическое и биологическое исследования). <i>Dargut Kemali, Vito Maria Buscaino</i>	195
11. Экспериментальное исследование биологических жидкостей при шизофрении	198
I. Метаболические нарушения при шизофрении. <i>Robert G. Heath, Byron E. Leach, Sten Martens, Matthew Cohen, Charles A. Feigley</i>	198
II. Церулоплазмин и шизофрения. <i>Roger K. McDonald</i>	205
III. Влияние биологических жидкостей психически больных и здоровых людей на поведение обученных крыс. <i>Charles A. Winter и Lars Flataker</i>	213
IV. Нейро-гуморальные факторы при психозах. <i>Peter H. Bulle</i>	222
V. Действие сыворотки крови больных шизофренией на усвоение глюкозы сетчаткой глаза крыс. <i>Max Streifler и W. Kornblueth</i>	233
12. Изучение головного мозга	243
I. Центально-церебральные химические вещества и их отношение к психозам. <i>Stephen L. Sherwood</i>	243
II. Кататония, анестезия и сноподобные состояния (вызванные у кошек введением фармакологических средств в желудочки головного мозга) <i>Wilhelm S. Feldberg</i>	251
III. Невраминовая кислота в центральной нервной системе. <i>Samuel Bogoch</i>	268
IV. Психоз как функция нарушенной химической регуляции церебральной синаптической передачи. <i>Amedeo S. Marrazzi</i>	275

Часть третья НЕЙРОЛЕНТИКИ

13. Клинические и биологические исследования	289
I. Истерия и фармакологически вызванные истероподобные состояния. <i>Jean Delay, Pierre Deniker</i>	289

II. Биологические аспекты фармакодинамики при психозах. <i>Carlo L. Cazzullo</i>	299
--	-----

Часть четвертая

ПРОБЛЕМА ШИЗОФРЕНИИ

14. Генетические, биологические и философские проблемы.	
I. Биохимические аспекты патогенеза шизофрении (опыт перехода от шизофренических явлений к гередео-генетике). <i>O. H. Arnold</i>	313
II. Наследственные расстройства обмена при шизофренических психозах. <i>Bernhard Patzig</i>	325
III. Значение клинических вопросов при изучении сущности шизофрении. <i>Henri Brill</i>	333
IV. Синтез проблемы шизофрении. <i>Hans Hoff</i>	338

Часть пятая

КРИТИЧЕСКИЕ ЗАМЕЧАНИЯ

15. Теории, методы и их критика	351
I. Физиодинамический подход к этиологии и терапии функциональных психозов. <i>Mortimer D. Sackler, Felix Marti-Ibanez, Raymond R. Sackler, Arthur M. Sackler</i>	351
II. Факторы небioхимического порядка и химические теории психических болезней. <i>Nathan S. Kline</i>	361
III. Правильное и неправильное применение статистического метода при биохимических исследованиях больных психозами. <i>Max Reiss</i>	371
IV. Теории психических эффектов фармакологических средств. <i>F. Letemendia</i> и <i>W. Mayer-Gross</i>	376

Часть шестая

ОБСУЖДЕНИЕ

16. Прения	385
Общее заключение. <i>G. Cant</i>	402

ПРЕДИСЛОВИЕ К РУССКОМУ ИЗДАНИЮ

Предлагаемый советскому читателю сборник содержит доклады ряда зарубежных ученых на симпозиуме, посвященном новейшим достижениям в области химических концепций психоза. Это обстоятельство накладывает определенный отпечаток на книгу, которая отнюдь не претендует на систематическое и тем более исчерпывающее изложение всей проблемы биохимии психозов. В ней в первую очередь освещены некоторые актуальные вопросы биохимических нарушений при шизофрении и при так называемых экспериментальных психозах, причем освещены в различных аспектах и часто с весьма разных методологических и теоретических позиций. Указанное обстоятельство позволяет читателю ознакомиться с многообразием взглядов на этиологию и патогенез шизофрении и придает книге острый и даже дискуссионный характер.

Учеными различных стран собрано огромное количество данных, представляющих собой результат исследований, с помощью которых пытались выявить соматическую природу шизофрении. Изучались и описывались различные патологоанатомические изменения в мозгу больных шизофренией (Bayle, Kraepelin, Nissl, Alzheimer, С и О. Vogt, М. О. Гуревич, П. Е. Снесарев и многие другие). Отдельные авторы стремились связать возникновение шизофренического процесса с аутоинтоксикацией, с действием бактериальных [в частности, кишечинальных (Buscaino, Baruk и др.)] и вирусных агентов, с аминотоксикозом и тканевой гипоксией мозга (В. П. Протопопов, П. Е. Снесарев, М. Я. Серейский и др.), нарушением белкового (азотистого) углеводного и липоидного обмена, иммунобиологическими сдвигами, дисфункцией эндокринной и вегетативной систем, генетическими дефектами и т. д. В частности, очень

много работ было посвящено изучению при шизофрении токсичности крови и других биологических жидкостей: ликвора, мочи, желчи (Lazell и Prince, Reuter, Gamper и Kral, Л. А. Черкес и М. Мангуби, М. Ф. Сафронов, С. Я. Лопушинский, Г. Ю. Малис, D. и M. Macht, Sjövall, Baguk и многие другие)¹.

Противоречивый характер итогов морфологических, физиологических, биохимических и других биологических исследований породил у зарубежных психиатров известный пессимизм. Это послужило поводом для распространения в западной, и в первую очередь в американской, психиатрии идей Freud, Adler, Jung, для формирования таких направлений, как психодинамика, «глубинная психология» и др. Появились высказывания о кризисе биологического направления в психиатрии. Так, на симпозиуме в Барселоне в 1957 г. некоторые психиатры утверждали, что соматические исследования в области шизофрении потерпели полное банкротство, а теория, согласно которой в основе шизофрении лежат соматобиологические сдвиги, является «догматическим сном». Указанные взгляды получили известное распространение среди крупных зарубежных психиатров, даже не разделявших психоаналитических воззрений. Психиатры, находящиеся под влиянием экзистенциализма, считают, что понять шизофрению можно лишь с позиций экзистенциального анализа, изучающего «существование личности в мире». Все более «модным» становится неотомизм.

Но прогресс современной науки, использование психиатрией современных данных электрофизиологии, биохимии, гистохимии, применение новейшей химической и электронной аппаратурой позволяют ученым познать соматический субстрат психических болезней. Науке удалось воспроизвести с помощью так называемых психотомиметических средств («галлюциногенов») психопатологические состояния («модельные психозы») и излечивать их. Физиология и биохимия все глубже проникают в интимные процессы функционирования клеток нервной системы и выявляют особенности взаимодействия отдельных элементов и структур головного мозга. Наконец, психофармако-

¹ McGeer в обзоре, посвященном изучению токсического фактора при шизофрении, приводит библиографию, охватывающую несколько тысяч источников.

логия на наших глазах преобразует облик психиатрических больниц. Непрерывно растет число все более эффективных лекарственных средств, разительным образом влияющих на судьбу психически больных. «Соматическая терапия» фармакологическими средствами помогает излечивать психически больных, в частности больных шизофренией.

Все это вновь пробудило интерес зарубежных психиатров к патофизиологии и биохимии психозов¹.

Организация специального симпозиума по химическим концепциям психоза свидетельствует о разочаровании многих зарубежных исследователей в возможностях психодинамики. Большинство авторов сборника либо практически игнорирует психодинамические теории, либо прямо высказывается против них. Так, Н. Osmond иронически замечает, что хотя Freud и его ученики, отрицавшие значение изучения биологии шизофрении и полагавшие, что сущность ее сводится к особенностям психосексуальной конституции, мало по существу ею занимались, тем не менее это не мешало им думать, что правы именно они. Касаясь другого психодинамического направления — психобиологии (А. Meyer), Osmond пишет, что психобиологи выдают описание за объяснение.

Такой крупный клиницист, как W. Mayer-Gross в статье, написанной совместно с F. Letemendia, весьма сдержанно оценивает психодинамические теории действия фармакологических средств, подчеркивая, что «увлечение индивидуальным больным не позволило психодинамической школе создать рациональную систему научных принципов».

Работы И. П. Павлова и его школы послужили основой для разработки патофизиологии неврозов и психозов. Вместе с тем, как указывал И. П. Павлов, сущность психозов, в частности шизофрении, не исчерпывается нейродинамическими нарушениями. И. П. Павлов отмечал, что, хотя важная роль в патогенезе шизофрении принадлежит возникающим в различных отделах головного мозга фазовым состояниям («хроническому гипнозу»), причины, опреде-

¹ Советской психиатрии (как и советской медицине вообще) фактически не требовалось преодолевать подобного рода критическое отношение к биологическим методам исследования. Это объясняется тем, что советская наука базируется на идеях Сеченова, Павлова, Введенского, вооружена научно-материалистическим мировоззрением.

ляющие возникновение этого заболевания, остаются еще неизвестными. При сходстве и даже тождестве патогенетических механизмов различных психических расстройств «определяющая причина может быть разная», — писал Павлов. К возможным причинам шизофрении Павлов относил наряду с индивидуальной слабостью отдельных клеточных элементов головного мозга и другими факторами также «токсические эффекты».

Отсюда следует важность изучения особенностей обмена при шизофрении, так как биохимические отклонения могут послужить «пусковым механизмом» сложного патологического процесса, лежащего в основе шизофрении. В этой связи представляют большой интерес данные, приводимые в настоящем сборнике.

Значительное место в нем уделено сообщениям об изучении токсических свойств биологических жидкостей (кровь, моча, спинномозговая жидкость) при шизофрении.

Необходимо подчеркнуть, что патогенетические механизмы психозов рассматриваются авторами книги преимущественно в плане биохимическом. Такой односторонний подход приводит отдельных исследователей к переоценке роли того или иного гуморального фактора и игнорированию других аспектов проблемы. В отдельных работах недостаточно учитывается значение в патологии интегративных, координаторных систем организма, в первую очередь высших отделов центральной нервной системы. Ряд авторов переоценивает значение энзимо-химических процессов, протекающих в синаптическом аппарате. Так, например, P. Bulle утверждает, что причиной шизофрении является избирательная чувствительность некоторых синапсов к серотонину, тогда как возникновение маниакально-депрессивного психоза зависит от особой чувствительности синапсов к адреналину. A. Hoffer придает исключительное значение в генезе шизофрении нарушению обмена адреналина и накоплению адренохрома и адренолютина, другие авторы приписывают аналогичную роль серотонину и обнаруживаемым нарушениям в обмене индолов.

Между тем ряд современных исследователей не выявил адренохрома в биологических жидкостях больных шизофренией (S. Szára и др., M. Berthiaume и др.). Противоречивы и данные, касающиеся серотонина. Проведенное в последние годы изучение обмена меченного серотонина не позволило установить каких-либо четких различий между

больными шизофренией и здоровыми (A. Feldstein и др.). Введение серотонина и его предшественника 5-гидрокситриптофана, проводившееся различными авторами как до, так и после опубликования настоящего сборника (H. Hoagland, J. Brengelman и др.), не сопровождалось ясно выраженным лечебным эффектом. Появившиеся и последнее время сообщения об эндогенной 5-гидроксииндолуксусной кислоты также не разрешили проблему серотонина (J. Leyton, R. Rednight, H. Fleischhacker и др.).

В силу этого вышеназванные концепции можно рассматривать лишь как рабочие гипотезы. Малодоказательными представляются гипотезы, которые выдвигают J. Saunders и M. Sackler с соавторами. Вызывает также возражение ряд теоретических соображений по поводу действия психо-фармакологических средств. Так, В. Brodie сводит эффект хлорпромазина (аминазина) и резерпина исключительно к их стимулирующему или блокирующему действию на трофотропные и эрготропные системы гипоталамуса (по Hess).

Несмотря на то что природа различных соматических и биологических нарушений при шизофрении далеко еще не ясна, даже на современном уровне знаний представляется все же очевидным, что патофизиологические и, в частности, биохимические сдвиги, определяющие возникновение этого заболевания (или группы заболеваний), нельзя свести к какому-то одному расстройству: обменно-токсическому, эндокринному, энзимному и т. п. Речь идет, по-видимому, о разнообразных и сложных нейро-гуморальных нарушениях, что, однако, не исключает возможности того, что тот или иной фактор может играть роль ведущего звена в этиологии и патогенезе процесса.

Не случайно поэтому, что многие психиатры считают самый термин «шизофрения» таким же условным и сборным понятием, каким являлся в допастеровские времена термин «лихорадка», полагая, что по мере накопления наших знаний в области психиатрии и уточнения этиологии шизофрении представится возможность вычленить отдельные нозологические единицы из этой сборной группы. Оставляя в стороне вопрос о правомерности подобного рода утверждений, нельзя все же не признать, что результаты проводившихся до настоящего времени патофизиологических исследований шизофрении в достаточной мере разнородны и нередко противоречивы.

Трудности в области изучения биохимии шизофрении и выявления достоверных специфических биохимических данных связаны с рядом обстоятельств. Прежде всего большинство работ, посвященных биохимии шизофрении, ведется изолированно, некомплексно. При этом изучаются отдельные биохимические показатели в отрыве от изучения нейродинамики и без учета других разнообразных патофизиологических критериев, а также характера реагирования всего организма как единого целого и личности больного с ее разнообразными связями с внешней средой.

Существующие биохимические методики остаются все еще сравнительно грубыми и дают лишь приблизительное, суммарное, представление об интимных биологических процессах, протекающих в различных физиологических системах организма.

В то же время имеются все основания полагать, что патологические изменения при шизофрении носят весьма тонкий характер. Эти сдвиги могут возникать в микроинтервалы времени и охватывать лишь отдельные клеточные элементы и субклеточные структуры. Кроме того, проводимые исследования могут улавливать лишь вторичные, неспецифические реакции, носящие защитный или компенсаторный характер. Сложность проблемы усугубляется и тем обстоятельством, что исследования проводятся, как правило, не динамически, а однократно, т. е. не в «продольном», а в «поперечном» разрезе.

Особенно существенным пороком многих патофизиологических исследований является то, что в них отсутствует клинический анализ. Нередко авторы оперируют клинически неоднородным материалом и игнорируют своеобразие различных форм шизофрении, типы ее течения. Тщательное изучение клиники особенно важно в связи с тем, что представители многочисленных школ вкладывают различное содержание в термин «шизофрения». Этим и объясняется то обстоятельство, что в разных психиатрических больницах процент больных шизофренией нередко неодинаков. Вот почему недооценка психопатологического анализа изучаемых случаев «шизофрении» приводит к тому, что в эту группу могут включаться различные психические расстройства (маниакально-депрессивный психоз, органические психозы и др.).

Следует, кроме того, учитывать наличие ряда других факторов, воздействующих на результаты биохимических

исследований, проводимых в
рах, на что обращает вним
к числу таких факторов
психиатрической диагностики
общее условное и произволь
питания в психиатрических
ских упражнений, наличие
я т. д. На результатах биох
ваются и биохимические
дивидуальными и конститу
ры могут ошибочно припи
показатели оказывают влия
и периодические колебания
следует учесть отсутствие
ность средней «нормы» и
специфичность шизофрени
лишь в психопатологиче
расстройствах мышления
ний, своеобразном «исходе
Несмотря на указанные
разрешит проблему шизо
тодов исследования, так ж
«соматических» заболеваний
очевиден. Об этом сви
советскому читателю сбор
с мнением G. Cant, который
нутая научным оптимизм
перспективы в области
ний и лечения психическ

¹ В этом сказывается оп
ной американской психиатри
² Наличие индивидуальн
отклоняющихся от так назы
связана, например, недавно
Вильямса «Биохимическая и

исследований, проводимых в психиатрических стационарах, на что обращает внимание в своей статье N. Kline. К числу таких факторов, помимо возможных ошибок психиатрической диагностики, которую Kline считает вообще условной и произвольной¹, он относит особенности питания в психиатрических больницах, отсутствие физических упражнений, наличие внутрибольничных инфекций и т. д. На результатах биохимических исследований сказываются и биохимические особенности, обусловленные индивидуальными и конституциональными моментами², которые могут ошибочно приписываться самой болезни. На эти показатели оказывают влияние эмоциональные факторы и периодические колебания в характере обмена. Наконец, следует учесть отсутствие достоверного контроля, условность средней «нормы» и т. п. Однако это не значит, что специфичность шизофренического процесса проявляется лишь в психопатологических симптомах: характерных расстройствах мышления и эмоций, личностных изменений, своеобразном «исходе».

Несмотря на указанные трудности, наука, несомненно, разрешит проблему шизофрении с помощью точных методов исследования, так же как она разрешает проблемы «соматических» заболеваний. Прогресс в этой области очевиден. Об этом свидетельствует и предлагаемый советскому читателю сборник. Можно поэтому согласиться с мнением G. Cant, который пишет, что эта книга, проникнутая научным оптимизмом, отражает открывающиеся перспективы в области изучения психических заболеваний и лечения психических больных.

Проф. Д. Д. Федотов

¹ В этом сказывается определенный антинозологизм современной американской психиатрии.

² Наличию индивидуальных колебаний обмена, значительно отклоняющихся от так называемых нормальных показателей, посвящена, например, недавно переведенная на русский язык книга Вильямса «Биохимическая индивидуальность» (М., 1960).

ПРЕДИСЛОВИЕ

В связи со II Международным конгрессом психиатров в Цюрихе 2 и 3 сентября 1957 г. состоялся симпозиум, посвященный химическим концепциям психоза, под председательством М. Rinkel (Массачусетс) и Н. Denber (Нью-Йорк). Почетным президентом симпозиума был избран С. G. Jung, почетным вице-президентом — проф. E. Rothlin (Базель).

В истории психиатрии это был первый симпозиум по данному вопросу в рамках Международного психиатрического конгресса. Целью его являлся обмен информацией о последних достижениях химической науки в области психиатрии и стимулирование дальнейших исследований в этом направлении. Основной темой конгресса было обсуждение природы и причин психических заболеваний, в первую очередь группы шизофрении, характер которых все еще неясен.

Известно, что во всем мире более половины всех больных когек занято психически больными. Хотя в области лечения психических заболеваний достигнуты большие успехи, а результаты введения различных шоковых методов лечения (инсулиновые комы по Sakel, метразоловый шок по Meduna, электрошок по Cerletti) и использования химических транквилизаторов оказались весьма благотворными для больных, этиотропной терапии все еще не создано.

С помощью химии, биохимии, фармакологии, нейрофизиологии и экспериментальной психиатрии меньше чем за одно последнее десятилетие были разработаны новые методы исследования причин, лечения и предупреждения психических заболеваний, и возможно, что эти методы приве-

дут, в конечном счете, к решению проблемы эндогенных психозов.

В нижеследующих 36 статьях, составленных известнейшими учеными различных стран, сообщается о биохимических исследованиях, которые имеют значение для психиатрии. В них рассматриваются методы и гипотезы, теоретические соображения и критические высказывания, что позволяет отделить факты от предположений и создать предпосылки для дальнейших исследований.

Проникновение основных наук в психиатрию оказало огромное влияние на психиатрическое мышление, и успехи, достигнутые в области экспериментального исследования и лечения психозов, позволяют надеяться, что в не столь уж далеком будущем проблема психических заболеваний будет разрешена. Окончательные ответы на все вопросы пока еще не найдены, однако уже тот факт, что представители таких точных наук, как биохимия и общая химия, приняли активное участие в исследовании причин и в лечении психических болезней, является весьма обнадеживающим.

Хотя непосредственным предметом симпозиума была проблема химических концепций психозов, в него включены были также сообщения психологов и психоаналитиков. Исследование проблемы психоза в целом требует совместных усилий не только психиатров (экспериментаторов и клиницистов), но и представителей психологии и социологии. Об этом ясно говорит программа съезда, в которую включены доклады представителей различных наук от химии до психоанализа.

Книга разделена на шесть разделов:

Часть I. Исторические данные.

Часть II. Химические, клинические и физиологические исследования.

Часть III. Нейролептики.

Часть IV. Проблема шизофрении.

Часть V. Обсуждения.

Часть VI. Прения¹.

Председатель симпозиума Max Rinkel

¹ Далее M. Rinkel выражает благодарность организациям и отдельным лицам, способствовавшим проведению симпозиума и публикации его материалов.

ЧАСТЬ

Истори

ЧАСТЬ ПЕРВАЯ

Исторические данные

10
ХИМИЧЕСКИЕ КОС
ПСИХОЗА

(ИСТОРИЧЕСКИЙ)

Humphry Osmond

Введение. Глава

вых указал на

(эндотоксического) гумор

психических заболеваний

■ предпочел эту физичес

ческим взглядам относи

вольского происхождения

жду на то, что в резуль

будет допущаться до кон

них, воздействовать на с

метил, что предложени

френиой симптоматики

вольно. Нет также осно

Bleuler относительно п

ций. Факты все больш

вичными» (если это сло

смысл, что представляе

шения восприятий (25,

Так как в литературе

ния шизофрении, с кот

нужден предложить св

заболеваний) характе

мышления, восприятия

причем эти изменения

сте, но обычно без ра

памяти и дезориентир

стве. Критическое отн

могут быть сохранены

столько зависит от

ХИМИЧЕСКИЕ КОНЦЕПЦИИ ПСИХОЗА

(ИСТОРИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

Humphry Osmond

Введение. Гиппократ Косский (90) один из первых указал на возможное значение биохимического (эндотоксического) гуморального фактора в этиологии психических заболеваний. С греческой рассудительностью он предпочел эту физическую гипотезу столь же гипотетическим взглядам относительно божественного или дьявольского происхождения этих болезней и выразил надежду на то, что в результате надлежащих усилий можно будет доискаться до конкретных причин и, воздействуя на них, воздействовать на самую болезнь. Краепелин (42) отметил, что предложенное Е. Bleuler (8) разделение шизофренической симптоматики на первичную и вторичную произвольно. Нет также оснований согласиться с утверждением Bleuler относительно первичности расстройства ассоциаций. Факты все больше говорят в пользу того, что «первичными» (если это слово вообще имеет здесь какой-либо смысл, что представляется сомнительным) являются нарушения восприятий (25, 26, 49, 86).

Так как в литературе я не нахожу ни одного определения шизофрении, с которым мог бы согласиться, то вынужден предложить свое. Это заболевание (или группа заболеваний) характеризуется изменениями в области мышления, восприятия, настроения, а иногда и моторики, причем эти изменения могут встречаться порознь или вместе, но обычно без расстройства сознания, расстройств памяти и дезориентированности во времени и пространстве. Критическое отношение и адекватность аффектов могут быть сохранены или нарушены, но оценка их настолько зависит от предвзятости наблюдателя, что пола-

гаться на нее трудно. Болезнь то развивается исподволь, то обрушивается в темпе катастрофы. Она заметно подвержена влиянию как общественно-культурной среды, так и личных особенностей самого больного. Ею заболевают представители всех рас и всех общественных слоев. Обычно она поражает людей в возрасте от 15 до 40 лет, мужчин и женщин приблизительно одинаково часто. Она может продолжаться несколько дней, но может затянуться и на всю жизнь, и чем дольше она длится, тем меньше шансов на полное излечение. Относительно роли структурных изменений мозга, да и вообще относительно этиологии этой болезни единого мнения нет. Многое, однако, говорит за то, что здесь имеет значение наследственный фактор (37, 79). Некоторые даже придают основное значение наследственной структурной недостаточности головного мозга.

Химические или токсические теории психозов можно разделить на две категории в зависимости от того, считаются ли данные токсины эндогенными или экзогенными. Первая из этих категорий может быть в свою очередь подразделена в соответствии с тем, что одними авторами и эндогенной токсичности усматривается нарушение равновесия между нормальными химическими веществами организма, в то время как другие считают, что ее вызывают какие-то вновь образующиеся вещества. Сторонников теории экзогенных токсинов теперь немного, но было время, когда она была очень популярна, о чем свидетельствуют работы Bruce (11), Cotton (15) Baruk (4) и многих других (17). Loewenstein по-прежнему находит в спинномозговой жидкости больных шизофренией туберкулезные палочки (51), а Rosenow отводит известную этиологическую роль особому виду стрептококка (71). Промежуточную позицию занимает Buscaino, выдвинувший теорию кишечных токсинов, которая несколько напоминает получившую распространение в начале текущего столетия теорию аутоинтоксикации (13). Насколько я его понимаю, он говорит о каком-то заболевании печени, на почве которого вторичным образом развиваются психопатологические симптомы.

Один из сторонников теорий эндогенной интоксикации (Краерелин) как будто колебался между теорией нарушенного гормонального равновесия и теорией возникновения новых токсинов. Основная трудность заключается здесь в

том, что так и остается непонятным, почему и как обменные расстройства сопряжены с шизофренными симптомами.

Возможно, наконец, что тот или иной токсин является или следствием, или причиной недостаточности или избытка веществ, вырабатываемых организмом в нормальном состоянии.

Развитие концепций психозов. 1. До 1914 г. Уже Moreau de Tours (57) и Morel (58) стали приравнивать психическую болезнь к интоксикации, причем Moreau сравнивал ее с действием гашиша. Блестящий очерк Baudelaire (5) показывает, как тонко подходили французы к этим вопросам уже почти 100 лет назад, но никто, пожалуй, так ясно не подметил необыкновенные возможности этих френотропных агентов (как удачно назвал их Walter Loewe), как Louis Lewin, основоположник психофармакологии. В 90-х годах прошлого столетия он обратил внимание на то, что пейотл не вызывает помрачения сознания, обычно наблюдающегося после приема опия и при делириях. К сожалению, этому наблюдению не сразу придали должное значение, и это на много лет задержало успешное развитие наших знаний о шизофрении. Поистине печально, что замечательная книга «Phantastica», которую написал Lewin (47), давно уже распродана, а нового издания ее все еще нет.

Со всяческими оговорками и с большой сдержанностью Kraepelin писал, что «ряд фактов в раннем слабоумии позволяет предположить наличие аутоинтоксикации вследствие обменных нарушений». В 1906 г. Jung решительно высказался в пользу токсикологической концепции (36). E. Bleuler (8) с ним, по-видимому, согласился, но с еще большей осторожностью, чем Kraepelin. Свое мнение Bleuler обосновывал тем, что, по его наблюдениям, психологические механизмы при раннем слабоумии те же, что и при истерии, но они как бы накладываются на что-то другое. По словам Ernest Jones (35), да и по признанию самого Jung (37), категорический отказ последнего отречься от теории «токсина X» или «невротоксина» и преклониться перед авторитетом Freud и послужил поводом к великому расколу в психоаналитической школе; кульминационный пункт этого раскола относится к 1913 г., когда «наследный принц» расстался со своим учителем. Сам Freud и его ученики очень мало занимались шизофренией, но это несколько не мешало им думать, что правы именно они.

2. 1918—1950. Почему же «токсин X», если он вообще существует, не был тут же обнаружен? Здесь необходимо иметь в виду несколько дат. Barger и Dale (3) исследовали адреналин в 1906 г. Основы биохимии были заложены Gowland Hopkins лишь в 1913 г. (59), когда учение психоанализа просуществовало уже четверть века; технические же возможности поисков «токсина X» появились лишь в 20-х годах текущего столетия. Биохимия еще не вышла из детского возраста, и, как видно из работ Lewis (48) и Bellak (6), врачебный мир ее недооценивал. Как указывает Hoskins (33), когда нет ориентирующих гипотез, то и самые ясные аномалии крайне трудно истолковать. Успехи исследований были поэтому на первых порах невелики, но все же они сыграли свою роль. Buscaino опубликовал сообщение о реакции «черной мочи» (12), и хотя позднее Schubert (73) доказал, что в этой реакции нет ничего специфического, это был все же шаг вперед. Weichbrodt (87) показал, что взятая незадолго до приступа сыворотка больных эпилепсией, равно как и сыворотка больных другими психозами, будучи введена в брюшину мышам, более токсична, чем сыворотка здоровых людей. В 1929 г. Lazell и Prince показали, что в воде с примесью сыворотки крови больных шизофренией головастики погибают быстрее, чем в воде с сывороткой крови здоровых людей. В том же году Paul Reiter (65) указал на связь шизофрении с повреждениями печени. В 1934 г. П. Е. Снесарев (80) высказал мнение, что токсические вещества «почти наверно имеются при шизофрении», а в 1935 г. Gamper и Kral (22), введя спинномозговую жидкость больных шизофренией белым мышам, нашли, что она токсичнее, чем та же жидкость здоровых людей, «но не намного»¹.

В 1941 г. D. I. и M. B. Macht (53) сделали сообщение, которое не сразу было оценено по достоинству, хотя при других обстоятельствах оно вызвало бы сенсацию. Они показали, что в сыворотке крови больных шизофренией содержится вещество, которое задерживает процесс митоза в ростке обыкновенного лупина (впоследствии было уста-

¹ История вопроса излагается Osmond очень кратко. Так, автор не упоминает о работах советских исследователей Л. Черкеса и М. Мангуби (1931), М. Сафронова и С. Лопушинского (1933) и др., установивших фитотоксические свойства крови больных шизофренией. М. Сафронов и С. Лопушинский не подтвердили данных Gamper и Kral. (Прим. перев.)

новлено, что это вещество инактивируется ультрафиолетовыми лучами). Они обнаружили также, что этот сывороточный фактор замедляет обесцвечивающее действие эмульсии головного мозга животных или растительных семян на метиленовую синь (что не свойственно нормальной сыворотке). Этим ясно доказывается наличие митотического токсина и энзимного ингибитора. В 1947 г. Sjövall (78), повторив опыты Weichbrodt, Baldie и Welstrom, пришел к заключению, что в сыворотке крови больных шизофренией действительно имеется токсическое вещество, которое может быть нейтрализовано нагреванием до 56°. В этом же году Малис (54) в России установил новые факты, доказывающие наличие такого вещества, а в 1949 г. Baruk (4) сообщил, что желчь кататоников токсична для голубя и что ее токсический фактор термолабилен. Последнее обстоятельство было особенно важно: с одной стороны, оно косвенно подтверждало установленные Buscaino факты, а с другой — согласовывалось с экспериментальным доказательством того, что при определенных заболеваниях печени наблюдаются затяжные реакции на мескалин и другие психотомиметические средства. В 1950 г. Fischer и др. (21) показали, что сыворотка крови и моча больных шизофренией токсичны для головастика шпорцевой лягушки (*Xenopus laevis*).

Наряду с этими прямыми данными о химических факторах шизофрении появились и другие, значение которых не всегда признавалось, но которые в связи с первыми становились все яснее. Это были результаты экспериментов с «модельными психозами». Совершенно очевидно, что одним из способов исследовать неизвестное химическое вещество является исследование других веществ, действие которых сходно с действием первого. На это давно уже указал Louis Lewin, а в последующие десятилетия к этому выводу пришли и другие [Beringer (7), Klüver (40), Kretschmer (43) и Stockings (81)]. DeJong (16) приложил огромные усилия к тому, чтобы экспериментально воспроизвести «анимальную шизофрению» в форме симптомов кататонии, и хотя ему не удалось добиться обратимой кататонии, эти эксперименты также явились звеном в общей цепи.

Тем временем Hofmann (82) ввел в психиатрическую практику первое чисто синтетическое психотомиметическое средство — диэтиламид-лизергиновой кислоты (LDS-25).

Значение этого необыкновенного вещества состоит не столько в его действии (сходном с действием мескалина), сколько в том, что в дозах от 50 до 200 μ г оно дает такие же результаты, что и 200 и 500 мг мескалина. Таким образом, LSD-25 оказывается в несколько тысяч раз более мощным средством, чем мескалин. На этом основании можно было предположить, что человеческий организм порой вырабатывает вещества, которые по своему действию сходны LSD-25 или с мескалином (но гораздо более активны, чем последний). В 1951 г. Mayer-Gross (55) был близок к этому предположению, но так и не решился высказать его. Следует также упомянуть о Giessing (24), который обнаружил связь между азотным обменом и периодической кататонией. Это не имело, правда, прямого отношения к эндотоксической гипотезе (поскольку у большинства кататоников не наблюдается расстройства азотного обмена), но вновь оживило угасающую уже веру в неуловимый «токсин X».

3. Период от 1951 г. до настоящего времени. Несмотря на то что к 1951 г. накопилось уже достаточно данных для построения новой гипотезы, ведущие исследователи стали охладевать к идее эндотоксинов. Психоаналитики, конечно, давно уже относились к ней отрицательно. Так, например, Karl Abraham (1) писал: «Значительную часть проявлений раннего слабоумия можно, по-моему, объяснить ненормальной психосексуальной конституцией, ориентированной аутоэротически, а в этом случае спор о токсичности бесплоден». Возражали и сторонники психобиологической теории, как, например, Cheney (14): «Наше нынешнее понимание раннего слабоумия склоняется в основном к формулировке А. Meyer и Hoch, а не к тем, которые рассматривают его как нозологическую форму, возникшую на почве токсикоза или расстройства обмена. Это заболевание можно определить как группу психопатологических реакций, подчас острых и эпизодических, но чаще хронических и прогрессирующих, которые возникают у людей, чья личность обнаруживает ту или иную степень неадекватности». Но психобиологи выдавали описание болезни за объяснение ее и отделивались такими словесными уловками, как «тип реакции». В 1951 г. Gillies (23) сказал: «Sjövall возобновил бесплодные поиски токсического фактора в моче шизофреников», а в том же году M. Bleuler не без основания писал:

«Обозревая все эти работы о патологической физиологии шизофрении, нельзя не прийти к отрицательным выводам. Работы эти ни на шаг не приближают нас к тому, чтобы за психологическим явлением шизофренного психоза увидеть определенную, специфическую патолого-соматическую картину шизофрении. Нет никаких соматических нарушений, которые отличали бы ее от других психозов, от соматических расстройств или от нормы. Возможно, что в результате этих отрицательных выводов поиски соматической основы шизофрении прекратятся надолго или даже навсегда».

И все же гипотеза токсинов пережила эти пессимистические предсказания. Если в 1906 г. она могла казаться фантазией, то после работ Gowland Hopkins о витаминах и после того как пеллагрические психозы (часто не лишенные сходства с шизофренными заболеваниями) стали излечиваться ниацином¹, перестало уже казаться слишком смелым предположение, что в основе психоза лежит какой-то неизвестный химический процесс. Шизофрения есть, конечно, явление чрезвычайно сложное. Возможно даже, что она отнюдь не является заболеванием токсическим, но остается фактом, что за последние 50 лет удалось построить модельный психоз, и эта модель помогла поставить новые вопросы и заставила искать новых путей к разрешению проблемы.

Методологический тупик. Manfred Bleuler (9) был прав, относя слабые успехи поисков токсического фактора на счет неправильных методов, но заблуждался, считая, что эти методы не могут быть иными. Он сам (10), подобно многим другим, ошибочно думал, будто мескалин и LSD-25 являются делириантами, т. е. вызывают состояния, напоминающие скорее явления интоксикационной спутанности, чем острую шизофрению. От этой коренной ошибки давно уже предостерегал Lewin, и всякое последующее тщательное исследование лишь подтверждало его правоту. Если бы это предостережение было надлежащим образом понято, опыты с обоими этими веществами были бы более плодотворны. Прежде всего нужно было распознать их природу, а это требовало нового подхода. Попытка такого подхода была предпринята в 1950 г. Smythies и Osmond. Они приняли ряд гипотез, из которых многие

¹ Препарат никотиновой кислоты. (Прим. перев.)

были предложены Hoffer и другими исследователями из Саскачевана (62).

Новый подход. Мнение, что мескалин и адреналин химически сходны и что возможны такие промежуточные соединения адреналина, действие которых тем сильнее, чем меньше их прессорный эффект, было не ново. Никто, однако, насколько мне известно, не связал этого второго обстоятельства с тем, что между шизофренией и мескалиновой интоксикацией есть много общего. Обычно подчеркивались лишь различия между ними. Этих различий, действительно, немало, и обнаружить их совсем нетрудно, но для наших целей было важно подчеркнуть именно то, в чем действия этих веществ сходны.

С 1949 г. Rinkel и его коллеги по Бостонской психиатрической больнице (67—70) первые в США начинали работать с LSD-25. С помощью микрограммовых доз они вызывали у здоровых добровольцев явления, весьма похожие как на симптомы шизофрении, так и на те явления, которые получали по применению мескалина Smythies и Osmond в Англии и Hoch и др. в Нью-Йорке (28). Rinkel и его группа опередили европейских авторов, выяснив, что LSD-25 — не курьезная находка, а ценное орудие экспериментально-психиатрических исследований. Бостонские исследователи не ограничились наблюдением над воздействием этого психотомиметического препарата на настроение, мышление и восприятие, но изучили его влияние на интерперсональные и социальные отношения. В этом же направлении вел свои исследования и Abramson (2).

Работы Саскачеванской группы привели к открытию психотомиметических свойств адrenoхрома (32) и адренолютина (29, 31, 60), а также других, пока еще не идентифицированных метаболитов адреналина (61). Вещества эти с трудом синтезируются, но еще труднее поддаются они испытанию, так как вызываемые ими изменения не отличаются четкостью эффектов мескалина и LSD-25. Woolley и Shaw (88) указали на ряд механизмов, с помощью которых изменения в уровне серотонина головного мозга могли бы влиять на функции последнего. Fabing (19) показал, что буфотенин, соединение, близкое к серотонину, обладает, по-видимому, сходными с ним психотомиметическими свойствами, а Sherwood (77) изучал индол BGE. Pennes (64), установил, что гармин психологически активен, а Schneider и Sigg (72) установили то же самое в от-

ношении ибогаина. В 1942 г. Richter (66), один из тех, кто открыл адренохром, приняв 500 мг триптамина, ощутил чувство утраты реальности и изменения в настроении. Szára (83) недавно описал свою работу с диметил- и диэтилтриптамином, а в 1954 г. Федоров (20) показал наличие в сыворотке крови больных шизофренией токсического вещества. Наиболее же разительными оказались исследования Leach и Heath (46), которые выделили из крови больных шизофренией вещество протеиновой природы¹ и, введя его в организм здоровых людей, вызывали у них временно состояние, подобное шизофрении. Hoffer и Kenyon (30) показали, что сыворотка крови шизофреников превращает адrenalин в адренолютин, которого Leach и Heath не смогли обнаружить. В то же время McGeer и др. в Ванкувере обнаружили в моче больных шизофренией особые вещества, которые, будучи введены в мозговые желудочки обезьян, вызывали у них кататоноподобные состояния (56).

Перспективы. Все яснее становится вопрос о специфическом характере обменных дефектов, и хотя мы еще точно не знаем, в чем эти дефекты заключаются, нужно думать, что они тесно связаны с метаболизмом адrenalина или его предшественников.

Когда Heinrich Klüver (41) впервые услышал об адренохроме, он написал мне: «Я не колеблюсь утверждать, что взгляды Саскачевана и Гейдельберга на адренохром делают последний одним из интереснейших веществ на свете». Нужно надеяться, что в ближайшие годы все усерднее будут заниматься не только продуктами распада адrenalина, но также энзимами, которые управляют их образованием, и синтезом адrenalина, норадrenalина, серотонина, тирозина и тому подобных веществ.

Заслуживает внимания также вопрос, почему организм всегда столь скупой и расчетливый, располагает по крайней мере четырьмя механизмами для разложения адrenalина (29, 31). Несомненно, он использует их по-разному и достаточно целесообразно.

Внимания заслуживает и несовместимость неизлечимой астмы с шизофренией. Больные шизофренией облада-

¹ В данной статье Leach и Heath речь идет не о выделении та-раксеина, а об окислении адrenalина (с образованием адренахрома и адренолютина. (Прим. перев.)

ют повышенной выносливостью к большим дозам таких биологических веществ, как инсулин, тиреоидин и гистамин (52). Они также чрезвычайно мало склонны к аллергическим реакциям (18, 45), что, по-видимому, указывает на своеобразие их адренолинового метаболизма.

Важен также вопрос о воздействии на настроение со всеми его социальными последствиями и осложнениями. Не находится ли эта сторона психосоматической жизни, подобно большинству других, под влиянием гуморальных факторов? Изучение амфетамина, известного ингибитора аминоксидазы, могло бы пролить свет на этот вопрос. Почему, например, вызываемая амфетином эйфория сочетается иногда с беспокойством и бессонницей, после чего наступает депрессия? Разовая, но очень большая доза препарата может вызвать судороги или кратковременные явления, подобные мескалиновой интоксикации (63, 75). Работы японских авторов говорят о том, что амфетамин, принимаемый в больших дозах и в течение длительного времени, вызывает психическое заболевание, симптомы которого невозможно отличить от симптомов клинической шизофрении (89). Можно ли сомневаться в том, что понимание этих явлений расширило бы наши познания о шизофрении и о психозах вообще?

В исследовании нуждается и вопрос сна. Работы Tyler и клинический опыт говорят, что бессонница может способствовать развитию шизофрении. Часто приходится слышать, что шизофрения есть сон наяву. Здесь также выражена идея связи со сном, но связь эта требует выяснения.

Думаю, что все это вопросы не праздные. Я сам не так давно (61) испытал на себе эффект вдыхания нескольких миллиграммов смеси побочных продуктов адреналина, которые вызвали во мне значительные как психические, так и соматические расстройства без каких бы то ни было прессорных эффектов. Hebb (27) и Lilly (50) сообщили о связи между ограничением воздействий внешней среды, с одной стороны, и эффектами мескалина, LSD-25 и других психотомиметических средств — с другой. Польза этих экспериментов была бы, вероятно, больше, если бы испытуемые были обследованы с точки зрения человеческой типологии, наиболее полная картина которой была представлена в работах Sheldon (76).

ЛИТЕРАТУРА

1. Abraham K. Selection Library, No. 13). Land...
2. Abramson H. A. ...
3. Berger G. a. Dale H. H. ...
4. Baruk H. J. Nerv. Ment. Dis. ...
5. Baudelaire C. P. The poet and other essays. Journals of the French Academy. New York, 1956.
6. Bellak L. Dementia praecox: present status: a review and ... 1948.
7. Beringer K. Der Mensch und seine Erscheinungsweise (Mensch und Neurologie und Psychiatrie).
8. Bleuler E. Dementia praecox or dementia parva. International Universities Press.
9. Bleuler M. Bulletin of the ... 1-132.
10. Bleuler M. Dtsch. med. Wochenschr. ... 1906.
11. Bruce L. C. Studies in ...
12. Buscaino V. Z. ges. Neurol. Psychiatr. ...
13. Buscaino V. In Proceedings of Neuropathological Society of Neuropathology and Psychiatry for Practitioners.
14. Cheney C. O. Dementia praecox. University Press. The ...
15. Cotton H. A. ...
16. De Jong H. H. ... Baltimore, 1945.
17. Devine H. Recent ...
18. Ehrenthel O. F. ... 178-186.
19. Fabbro H. D. a. H. ...
20. Fabbro H. D. a. H. ...
21. Fischer R. S. J. Biol. Chem. ...
22. Gampert E. a. ... 23-364.

Эндотоксиновая гипотеза психозов (и прежде всего шизофрении) может объяснить многие симптомы этих заболеваний. Она имеет право на больший оптимизм, чем гипотезы «чисто» психологические или общественно-культурные.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abraham K. Selected papers (International Psycho-Analytical Library, No. 13). London, 1927.
2. Abramson H. A. J. Psychol., 1955, 39, 127—155.
3. Barger G. a. Dale H. H. J. Physiol., 1910, 41, 19—59.
4. Baruk H. J. Nerv. Ment. Dis., 1949, 110, 218—235.
5. Baudelaire C. P. The poem of hashish, in Essence of laughter and other essays. Journals and Letters (P. Quennel, ed.). Meridian. New York, 1956.
6. Bellak L. Dementia praecox: the past decade's work and present status: a review and evaluation. Grune a. Stratton. New York, 1948.
7. Berlinger K. Der Meskalinrausch: seine Geschichte und Erscheinungsweise (Monographien aus dem Gesamtgebiete der Neurologie und Psychiatrie, No. 49). Springer. Berlin, 1927.
- ✓ 8. Bleuler E. Dementia praecox of the group of Schizophrenias. International Universities Press. New York, 1952.
- ✓ 9. Bleuler M. Bulletin of the Isaac Ray Medical Library, 1955, 3, 1—132.
- ✓ 10. Bleuler M. Dtsch. med. Wschr., 1958, 81, 1078—1081.
11. Bruce L. C. Studies in clinical psychiatry. Macmillan., London, 1906.
12. Buscaino V. Z. ges. Neurol. Psychiat., 1930, 125, 734—737.
13. Buscaino V. In Proceedings of the First International Congress of Neuropathology. Roma, 1952, 1, 545—577.
14. Cheney C. O. Dementia praecox (schizophrenia) group. In Psychiatry for Practitioners, Henry A. Christian, 357—423.
15. Cotton H. A. The defective, delinquent and insane. Princeton University Press. Princeton, 1921.
16. De Jong H. H. Experimental catatonia. Williams a. Wilkins. Baltimore, 1945.
17. Devine H. Recent advances in psychiatry, p. 110.
18. Ehrentheil O. F. A. M. A. Arch. Neurol. Psychiat., 1957, 77, 178—186.
19. Fabing H. D. a. Hawkins J. R. Science, 1956, 123, 886—887.
20. Fedoroff S. J. Lab. and Clin. Med., 1956, 48, 55—62.
21. Fischer R. Biol. General. Vienna, 1951, 19, 387—401.
22. Gamper E. a. Kral A. Z. des. Neurol. Psychiatr., 1935, 153, 258—364.

23. Gillies H. Article in recent progress in psychiatry, v. 2. G. W. T. H. Fleming Royal Med. Psychol. Ass. London, 1951.
24. Gjessing R. J. Ment. Sci., 1938, 84, 608—621.
25. Goldfarb W. Arch. Neurol. Psychiatr., 1956, 76, 643—652.
26. Goldfarb W. a. Braunstein P. Личное сообщение, 1956.
27. Heron W., Bexton W. H. a. Hebb D. O. Am. Psychol., 1953, 8, 366.
28. Hoch P. H. Am. J. Psychiatr., 1951, 107, 607—611.
29. Hoffer A. J. Clin. Exp. Psychopath. and Quart. Rev. of Psychiatr. and Neurol., 1957, 18, 27—60.
30. Hoffer A. a. Kenyon M. Arch. Neurol. Psychiatr., 1957, 77, 437—438.
31. Hoffer A. a. Osmond H. J. Nerv. Ment. Dis., 1955, 122, 5.
32. Hoffer A., Osmond H. a. Smythies J. J. Ment. Sci., 1954, 100, 29—45.
33. Hoskins R. G. The Biology of Schizophrenia, 1946.
34. Hyde R. W., von Mering D. a. Morimoto K. J. Nerv. Ment. Dis., 118, 266—268.
35. Jones E. The life and work of Sigmund Freud, vol. II. Years of Maturity 1901—1919, 1955.
36. Jung C. G. The psychology of dementia praecox (Nervous and Mental Disease Monograph Series, No. 3), 1909.
37. Jung C. G. Личное сообщение, 1955.
38. Kallman F. J. Heredity in health and mental disorder, 1953.
39. Kety S. S. Ann. New York Acad. Sci., 1956—1957, 66, 417.
40. Klüver H. Mescal: the «divine» plant and its psychological effects. K. Paul, Trench, Tribner. London, 1928.
41. Klüver H. Личное сообщение, 1952.
42. Kraepelin E. Dementia praecox and paraphrenia. Livingstone. Edinburgh, 1919.
43. Kretschmer E. A text-book of medical psychology. Oxford University Press, London, 1934.
44. Lazell E. W. a. Prince L. H. U. S. Veterans Med. Bull., 1929, 5, 40—41.
45. Lea A. J. J. Ment. Sci., 1955, 101, 538—547.
46. Leach B. E. a. Heath R. G. Arch. Neurol. Psychiatr., 1956, 76, 444—450.
47. Lewin L. Phantastica: narcotic and stimulating drugs, their Use and Abuse, 1931.
48. Lewis N. D. C. Research in dementia praecox, 1936.
49. Lhamon W. T. a. Goldstone S. Arch. Neurol. Psychiatr., 1956, 76, 625—629.
50. Lilly J. G. Remarks in illustrative strategies for research psychopathology in mental health (Symposium No. 2), 13—20, 1936, 41—43.
51. Loewenstein E. J. Nerv. Ment. Dis., 1944, 99, 925—927.
52. Lucy J. D. Arch. Neurol. Psychiatr., 1954, 71, 629—639.
53. Macht D. I. a. Macht M. B. J. Lab. Clin. Med., 1941, 26, 597—615.
54. Малис Г. Ю. Невропат. и псих., 1947, 2.

55. Mayer-Gross W. Brit. Med. J., 1951, 2, 317—321.
56. McGeer P. L., McGeer E. G. a. Boulding J. E. Science, 1956, 123, 1078—1080.
57. Moreau J. J. Du hashisch ef de l'aberration mentale: Etudes psychologiques. Fortin, Masson, Paris, 1845.
58. Morel B. A. Traité des maladies mentales. Masson, Paris, 1860.
59. Needham J. a. Baldwin E. Hopkins and Biochemistry, 1861—1947; Papers concerning Sir Frederick Gowland Hopkins. England, Heffer, Cambridge, 1949.
60. Osmond H. In Neuropharmacology (Transactions of the Second Conference, May, 1955, Princeton N. J.), Abramson H. A., 1956, 183—233.
61. Osmond H. a. Hoffer A. The case of Mr. Kovish. J. Ment. Sci., April, 1958.
62. Osmond H. a. Smythies J. J. Ment. Sci., 1952, 98, 309—315.
63. Patuck D. Brit. Med., 1956, 1, 670—671.
64. Pennes H. H. a. Hoch P. H. Am. J. Psychiatr., 1957, 113, 887—892.
65. Reiter P. J. Z. ges. Neurol. Psychiatr., 1938, 160, 598—614.
66. Richter D. a. Lee M. J. Ment. Sci., 1942, 88, 127—133.
67. Rinkel M., De Shon H. J., Hyde R. W. a. Solomon H. C. Am. J. Psychiatr., 1952, 108, 572—578.
68. Rinkel M., Hyde R. W. a. Solomon H. C. Dis. Nerv. Syst., 1954, 15, 259—264.
69. Rinkel M., Hyde R. W. a. Solomon H. C. Dis. Nerv. Syst., 1955, 16, 229—232.
70. Rinkel M., Hyde R. W., Solomon H. C. a. Hoagland H. Am. J. Psychiatr., 1955, 111, 881—895.
71. Rosenow E. C. J. Nerv. Ment. Dis., 1955, 122, 238—247.
72. Schneider J. A. a. Sigg E. B. Ann. New York Acad. Sci., 1956—1957, 66, 765—776.
73. Schubert R. a. Peters H. Hippokrates, 1949, 20, 315—320.
74. Scott R. Discoveries of Witchcraft. Rodker. London, 1930.
75. Shanson B. Brit. Med. J., 1956, 1, 576.
76. Sheldon W. N. Atlas of men: A guide for somatotyping the adult male at all ages. Harper Bros. New York, 1954.
77. Sherwood W. K. J. Nerv. Ment. Dis., 1957, 125, 490—491.
78. Sjövall T. In report on the eighth Congress of Scandinavian Scientists in Copenhagen. Denmark, 1946, pp. 108—117 (Acta Psychiatr. Neurol., Supp. 47), Denmark, Munksgaard, Copenhagen, 1947.
79. Slater E. Psychotic and Neurotic Illnesses in Twins. (Medical Research Council, Special Report Series, No. 278). London, 1953.
80. Снесарев П. Е. Сов. псих., 1934, 5, 17.
81. Stockings G. T. J. Ment. Sci., 1940, 86, 29—47.
82. Stoll A. a. Hofmann A. Helv. Clin. Acta, 1943, 26, 944—965.
83. Szára S. Experientia, 1956, 12, 441—442.
84. Thurber J. The Thurber Carnival. Harper Bros., New York, 1945.

85. Tyler D. B. Dis. Nerv. Syst., 1955, 16, 293—299.
86. Weckowicz T. E. J. Ment. Sci., 1957, 103, 475—486.
87. Weichbrodt R. Psychiatr. u. Neurol., 1922, 51, 364—371.
88. Woolley D. W. a. Shaw E. N. Ann. New York Acad. Sci., 1956—1957, 66, 649—667.
89. Technical Report No. 102. Expert Committee on Drugs Liable to Produce Addiction, No. 6, WHO Techn. Rep. Ser., Geneva, 1956.
- ✓ 90. Zilboorg G. a. Henry G. W. A history of medical psychology, 1941.

20

ПЕРВЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТЫ
ПРИВЕДШИЕ К ХИМИЧЕСКИМ
КОНЦЕПЦИИ ПСИХИКИ

Henri Baruk

Интересные патологические процессы, которые проводили Spelmeyer, Vogt, Klippel, доточившие свое внимание, смогли все же дать удовлетворительные объяснения раннему слабоумию в недавно вышедшей работе (психозы). Работы, Guiraud, Salmon, Claude, посвящены изучению под влиянием расстройств. Они дали много фактов относительно коры головного мозга, поведения и инстинктов. Попытки объяснить функции все же сложной психопатологии.

Имя Chaicot неразрывно связано с динамическими нарушениями. Он указал на различия в истерических расстройствах в тех участках коры, где поражены органические афазии. Ватук и Dejong

2 •

ПЕРВЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТЫ, ПРИВЕДШИЕ К ХИМИЧЕСКОЙ КОНЦЕПЦИИ ПСИХОЗА

Henri Baruk

Интересные патологоанатомические исследования, которые проводили Bayle, Kraepelin, Nissl, Alzheimer, Spelmeyer, Vogt, Klippel, Lhermitte и другие авторы, сосредоточившие свое внимание на коре головного мозга, не смогли все же дать удовлетворительного анатомического объяснения раннему слабоумию (обзор этого вопроса дан в недавно вышедшей работе David «Соматические аспекты шизофрении»). Работы, которые проводили Camus, Dide, Guiraud, Salmon, Claude, Kleist, Morel, Delay и др., были посвящены изучению подкорковых центров и аффективных расстройств. Они дали много важного фактического материала относительно кортикально детерминированных аффективных и инстинктивных компонентов человеческого поведения и выявили важную роль подбугорных центров и ринэнцефалона. Попытки локализовать различные психические функции все же не привели к объяснению крайне сложной психопатологии шизофрении, поскольку эта болезнь охватывает всю личность в целом.

Имя Charcot неразрывно связано с разграничением поражений центральной нервной системы, с одной стороны, и динамических нарушений, именуемых истерией, — с другой. Он указал на различие в развитии между чисто органическим поражением и истерией, предположив при этом, что истерические явления обусловлены динамическим расстройством в тех участках мозга, которые при органической болезни поражены анатомически. Так, например, органическая афазия связана с анатомическим поражением кортикальных центров речи, тогда как афазия исте-

¹ Baruk и Dejong впервые химически вызвали у животных кататоноподобные состояния.

ства: дифференциальная
вовлечена в личность
или структурных
нервной системы.
Джексонская
гип. Hughlings Jackson
являются средоточием

хия. Hughlings
га являются средоточия
функций, тогда как произво
льные центрами, которые я
нервной системы. Это разв
активности произвольной м
лении, путем регрессии от
имеет два аспекта: а) отри
шего уровня и б) положи
го уровня через торможени

Непту Еу, приняв джексо-
нскую функции и регрессион-
ной динамической теории на
скою и механистическую точ-
нее иерархии центров, нап-
кализации психических функ-
ство, что идея центров в смы-
концептуализированным обра-
дией, чем точной картиной ло-
ни физиологически ей ничего
не свободна и от некоторых
с «динамической» точек
усвоил и

В этой связи было бы важно поддержать психиатрии, но самоду системами психологически ценностями с одной стороны и человеческих организмов — в нервной теории, локализирующую параличе) и организованных параличе) при том же нарушении, что даже при самых тяжелых нарушениях не вызывают вовлечения высшей нервной системы и деятельности более тяжёлых, это Близкая пер

ства: диффузного биологического нарушения, в которое вовлечена вся личность в целом, и также анатомических или структурных нарушений, поражающих структуры нервной системы.

Джексоновская теория функциональной иерархии. Hughlings Jackson полагал, что низшие центры мозга являются средоточием произвольных автономных функций, тогда как произвольные действия связаны с высшими центрами, которые являются вершиной в развитии нервной системы. Это развитие и замещение автономной активности произвольной может идти и в обратном направлении, путем регрессии от высшего к низшему. Регрессия имеет два аспекта: а) отрицательный — достижение низшего уровня и б) положительный — освобождение низшего уровня через торможение высших центров.

Henri Ey, приняв джексоновскую концепцию иерархической функции и регрессии, указывает в своей «органо-динамической» теории на противоположность динамической и механистической точек зрения. Ey возвращается к идее иерархии центров, напоминающей старые идеи локализации психических функций в нервной системе. Известно, что идея центров в смысле Jackson является скорее концептуализированным образом, отвлеченной конструкцией, чем точной картиной локализации. Ни анатомически, ни физиологически ей ничего не соответствует. Теория Ey не свободна и от некоторых коренных противоречий. Он с «динамической» точки зрения критикует механистические идеи в психиатрии, но сам он, приняв теорию Jackson, усвоил и поддерживает именно эти идеи.

В этой связи было бы важно выяснить отношение между системами психологических, социальных и философских ценностей, с одной стороны, и органическими аспектами человеческого организма — с другой. Трудно создать теорию, локализирующую психические расстройства — неврозы и психозы — в нервной системе, если не говорить о некоторых органических заболеваниях (например, прогрессирующем параличе) и органических деменциях. Следует отметить, что даже при самых очевидных органических нарушениях (при том же, например, прогрессирующем параличе) с их психическими компонентами симптомы ясно указывают на вовлечение в патологический процесс всей нервной системы в целом. При очаговых нарушениях, даже тяжелых, это бывает редко. Трудно, пожалуй, даже

невозможно, свести психопатологическую основу психоза к одной лишь локализации в головном мозгу, как это пытались сделать органические и органодинамические теории. Связь между невротическими расстройствами и психопатологическими явлениями, с одной стороны, и различными функциями головного мозга — с другой, требует новой концепции.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЛИ ХИМИЧЕСКИЕ КОНЦЕПЦИИ ПСИХОЗОВ

В ряде статей более чем 30-летней давности мы сформулировали свое мнение о биологических и химических основах психозов в виде следующих законов.

1. Закон прогрессивных стадий. Его действие наблюдается в процессе возрастающей интоксикации или усиливающейся детоксификации. Симптоматология психозов есть результат какого-то генерализованного, но умеренного действия на нервную систему. Когда действие какого-либо патогенного агента (токсина) носит тяжелый и очаговый характер, процесс выходит за пределы чисто психических явлений и возникает органическая реакция, свидетельствующая о вовлечении различных важных путей в нервной системе. Это можно назвать «психоорганической» вариацией.

2. Закон распространения. Он может быть выведен из наблюдения как анатомических заболеваний головного мозга, так и функциональных расстройств, которым анатомические изменения могут и не сопутствовать. Когда поражение разрастается, то это распространение дает начало психическим изменениям, которые, как говорит опыт, пропорциональны указанному разрастанию. Это относится и к ограниченным (локализованным) поражениям. Необходимо учитывать периферическое действие поражения в соответствии с понятием диасхиза (Монаков). Если эти анатомические изменения диффузные, то в большинстве случаев, как это видно на примере прогрессивного паралича, возникает расстройство памяти и слабоумие. В случаях интоксикации, гормонального расстройства или даже эмоциональных сосудистых реакций действие патогенного агента характеризуется умеренностью и обратимостью. Тогда возникают различные психопатологические симптомы. Волевой контроль нарушен, в связи с чем обна-

руживаются изменения в поведении и в восприятиях высшего порядка.

Более чем 30-летние исследования на животных показали, что имеются две группы токсических реакций, способных влиять на волевую сферу и на основные аспекты личности.

а) Реакции первого типа обусловлены токсическими веществами, которые вызывают сонливость и снопоподобные состояния, часто сопровождающиеся сужением сосудов головного мозга. С помощью таких токсинов можно экспериментально вызывать у животных различные кататонические состояния (DeJong и Baruk), при которых животное буквально приведено в состояние психически инертного автомата. У человека кататония представляет собой не только чисто двигательный синдром, но и содержит в себе симптомы психического порядка. Волевые произвольные реакции заторможены. Наличие психомоторных нарушений указывает на глобальный синдром, захватывающий всю личность в целом, весь организм человека или животного. Вещества, которые могут вызывать такую утрату волевого контроля, мы предлагаем именовать «poisons de la volonté» (токсинами, парализующими волю). Таковы бульбокапнин, токсины палочек ободочной кишки, некоторые туберкулезные токсины, гормональные вещества и различные нейролептики. Все эти агенты могут обладать избирательным действием на нервную систему. В общем же их действие диффузно, в чем можно убедиться и физиологически, и энцефалографически.

При экспериментальной кататонии наблюдается сужение сосудов головного мозга или отечность; таково же действие адренокортикотропного гормона (АКТГ). У обезьян и собак обнаружены электрокардиографические изменения. Симптомы кататоноподобного типа, вызываемые бульбокапнином, сходны с теми, которые наблюдаются у человека во время кататонических приступов. Во всех этих случаях наступает сонливость, близкая ко сну, а также сосудистая недостаточность с явлениями аноксемии. В последней Danzinger усматривает важный фактор, общий для многих различных типов экспериментальной кататонии.

б) Второй тип реакций характеризуется явлениями стимуляции, иногда резкими и часто сопровождающимися расширением сосудов и гиперемией головного мозга. Чаще

всего это возникает в результате избытка некоторых гормонов, в особенности половых, как это уже раньше было показано клиническими и экспериментальными исследованиями «гиперфолликулиновых» психозов (Baruk). Последние характеризуются маниакальным возбуждением и агрессивной враждебностью, т. е. симптомами, которые часто наблюдаются при избытке в организме фолликулина (в том числе и у самок животных). Если содержание фолликулина достаточно высоко в течение долгого времени, животное может внезапно погибнуть. Такая смерть вызывается блокадой гипофиза и при аналогичных обстоятельствах может наступить и у человека.

Удалось показать, что фолликулин вызывает расширение больших и малых сосудов и гиперемию головного мозга, а также его некоторое набухание. Сосудистые изменения, по-видимому, связаны с перевозбуждением и агрессивностью. Подобные же результаты получены экспериментально при введении мужского гормона; из этого видно, что половые гормоны играют значительную роль в поведении человека. Ясно также, что имеется связь между сосудистыми изменениями и психической жизнью.

Сочетая клинические исследования с экспериментами на животных, мы пришли к особой химической концепции психозов. Эти биологические и химические исследования ориентированы этиологически. Нам удалось показать роль токсинов, поражающих волю (*poisons de la volonté*) и характер (*poisons du caractère*) как с помощью тормональных воздействий на биологические жидкости больных, так и путем экспериментального воспроизведения у животных кататонических состояний — сначала посредством бульбокапнина, затем с помощью токсинов (главным образом палочек ободочной кишки), АКТГ, желчи, некоторых нейролептиков и т. д. Научная психиатрия может возникнуть только на почве экспериментально ориентированных и тщательно проверяемых исследований.

Особое внимание было уделено иллюзиям при кататонических состояниях. Часто это — онирические состояния. Кишечные палочки вызывают сонливость у животных и патологический сон у человека; у последнего следует за этим онирическая реакция, содержание которой определяется предшествующими личными переживаниями. У одной больной шизофренией развилась настоящая кататония с полной обездвиженностью. После ремиссии она

ЛИТЕРАТУРА

1. Ansell G. B. a. Richter D.
2. Babinski J. F. F. Occu
3. Baruk H. Ann. Paris
4. Baruk H. Psych. mé
5. Baruk H. Psych. mé

рассказала, что была словно во сне и ощущала неприятное состояние безразличия. Впоследствии ей снилось, что она мчится куда-то на самолете, где ей предстоит казнь. Этими образами, по-видимому, и объяснялись ее жесты и позы.

Исследование психотропных токсинов только началось, но в нем будущее научной психиатрии. Некоторые токсины действуют на высшие уровни сознания, влияющие на волю, различные характерологические особенности и даже на наиболее тонкие эстетические восприятия. Мы наблюдали, как во время некоторых «гиперфолликулиновых» психозов кроткие, любезные и уравновешенные люди становились патологически злобными, как приветливость и ласковость превращались в неистовствующую властность.

3. Биологические аспекты психозов. Одной из наиболее интересных проблем является в настоящее время проблема роли различных токсических аминов в шизофренном процессе, на что неоднократно указывал Buscaino. Большое внимание привлек к себе недавно серотонин, который, как подчеркнули Woolley и Shaw (60), играет важную роль в патогенезе шизофрении. С помощью серотонина нам удалось вызвать у мыши экспериментальную кататонию, развившуюся после длительного сна. Этого, однако, не удалось добиться ни у обезьяны, ни у голубя. У голубя большие дозы серотонина вызвали тяжелые торсионные и разгибательные судороги, за которыми быстро следовала смерть. Те же явления, хотя и с меньшей интенсивностью, наблюдались после применения триптамина. Наши исследования показали также, что психотропные вещества имеются в желчи. Heath и др. установили наличие специфических токсических веществ в крови больных шизофренией (тараксеин).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ansell G. B. a. Richter D. Biochim. Biophys. Acta., 1945, 13, 92—97.
2. Babinski J. F. F. Oeuvre scientifique: recueil des principaux travaux. Masson. Paris, 1934.
3. Baruk H. Ann. méd. psychol., 1933, 91 (II), 449—469.
4. Baruk H. Psychiatrie medicale, physiologique et expérimentale. sémeiologie, thérapeutique. Masson, Paris, 1938.

5. Baruk H. *Prog. méd.*, 1946, 74, 452—458.
6. Baruk H. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1949, 110, 218—235.
7. Baruk H. *Précis de psychiatrie: clinique, psychophysiologie, thérapeutique*. Masson. Paris, 1950.
8. Baruk H. *Schweiz. med. Wschr.*, 1953, 83, 1517—1518.
9. Baruk H., Biderman N. a. Albane. *Ann. Méd. Psychol.*, 1932, 90, 486—496.
10. Baruk H. a. Camus L. *Ann. Méd. Psychol.*, 1934, 92, 711—743.
11. Baruk H. a. Camus L. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, 116, 403—404.
12. Baruk H. a. Camus L. *Presse méd.*, 1949, 57, 1065—1066.
13. Baruk H. a. Camus L. *Entretiens de Bichat (Médecine)*, 1951, 75—78.
14. Baruk H. et Cornu R. *Ann. Méd. Psychol.*, 1934, 92, 647—652.
15. Baruk H., David, Racine et Leuret. *Rev. Neurol.*, 1939—1940, 72, 483—488.
16. Baruk H. et Devaux. *Ann. Méd. Psychol.*, 1933, 91, 509—528.
17. Baruk H., Labonnélie et Mille. *Fleuret. Ann. Méd. Psychol.*, 1939, 97, 446—459.
18. Baruk H., Launay J. et Bergès J. *Ann. Méd. Psychol.*, 1955, 113, 439—441.
19. Baruk H., Launay J. et Bergès J. *Ann. Méd. Psychol.*, 1955, 113, 442—449.
20. Baruk H., Launay J. et Bergès J. *Ann. Méd. Psychol.*, 1955, 113, 705—772.
21. Buscaino V. M. *Riv. Pat. Nerv.*, 1922, 27, 641—673.
22. Buscaino V. M. *Rass. studi. psych.*, 1923, 12, 245—276.
23. Buscaino V. M. *Encéphale*, 1924, 19, 217—224.
24. Buscaino V. M. *Les récentes recherches sur l'étiologie et la pathogenèse de l'amentia et de la démence précoce*. *Encéphale*, 1929.
25. Buscaino V. M. *Rass. studi. psych.*, 1939, 28, 792—804.
26. Buscaino V. M. *Biologie pathogénique de la schizophrénie*. Second International Psychiatric Congress. Zurich, 1957.
27. Buscaino G. H. et Stefanacchi L. *Contributo al metabolismo delle sostanze indoliche con particolare riguardo all'ac. 5-idrossi-indol-acetico nella schizofrenia*. Second International Psychiatric Congress. Zurich, 1957.
28. Boltanski E. *Ann. Méd. Psychol.*, 1940, 98, 299—305.
29. Charcot J. M. *Lecons sur les maladies du système nerveux*. Delahaye et Lecrosnier Paris, 1886.
30. Claude H., Baruk H. a. Meignant P. *Encéphale*, 1930, 25, 779—781.
31. Claude H., Baruk H. a. Oliver H. R. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, 110, 1275—1280.
32. Cornu R. *Sur une forme léthargique et onirique d'encéphalite toxique colibacillaire*. Jouve. Paris, 1937.
33. Crandall L. H. a. Weil A. *Arch. Neurol. Psych.*, 1933, 29, 1066—1083.
34. Curzon C. *Urinary excretion of indoles by schizophrenics*. Second International Psychiatric Congress, 1957.
35. De Jong H. H. *Experimental Catatonia*. Williams and Wilkins, Baltimore, 1945.

36. De Jong H. H. *Experimental Catatonia*. Williams and Wilkins, Baltimore, 1945.

37. Denber H. C. B. *International Psychiatric Congress*. Zurich, 1957.

38. Desgeorges P. *La médecine psychiatrique*. Paris, 1950.

39. Desgeorges P. *Avant-propos*. Paris, 1950.

40. Ey H. *Etudes psychiatriques*. Desclée, Paris, 1950.

41. Ey H. et Rouart J. *Essai de psychopathologie générale*. Desclée, Paris, 1950.

42. Forestier J. *Les psychoses*. Paris, 1950.

43. Ferraro A. a. Kilman J. E. *Ann. Méd. Psychol.*, 1955, 113, 145—153.

44. Piaget R. M. *Confinia neural.* 1950.

45. Gaitonde M. K. a. Richter D. *Ann. Méd. Psychol.*, 1955, 113, 83—99.

46. Gayral L. et Dauty R. *Nouvelle psychiatrie*. Congrès des médecins aliénistes et des pays de langue française. 1950.

47. Georgi F. a. Levi R. *Nervenarzt*. 1950.

48. Hillemand P. a. Stehelin J. R. *Ann. Méd. Psychol.*, 1955, 113, 100—109.

49. Hofer A., Osmond H. a. Smyth J. *Ann. Méd. Psychol.*, 1955, 113, 110—119.

50. Laignel-Lavastine, d'Heughebaert. *Ann. Méd. Psychol.*, 1934, 92 (II), 241—249.

51. Lepoutre M. C. J. *Urol.*, 1929, 22, 193—194.

52. Leulier M., Picard J. a. Casanovi. *Ann. Méd. Psychol.*, 1933, 91 (II), 525—530.

53. Mall G. *Zur Toxizität von Galle und Stuhlwechsel bei Schizophrenen und bei Stollwechself*. Second International Psychiatric Congress. Zurich, 1957.

54. Martimor F. a. Brzezinski J. *Ann. Méd. Psychol.*, 1933, 91 (II), 348—352.

55. Poppi U. *Riv. Neurol.*, 1936, 9, 1—43.

56. Poppi U. a. Bracaloni E. *IX. Congrès international de psychiatrie*. Zurich, 1957.

57. Richter D. *La biochimie des schizophréniques*. Zurich, 1957.

58. Rinkel M., Hyde R. W. *Solomon's*. 1950.

59. Sano I. *Die Bedeutung von Indol-derivaten endogenen Psychosen*. Second International Psychiatric Congress. Zurich, 1957.

60. Woolley D. W. a. Shaw E. N. *Ann. Méd. Psychol.*, 1955, 113, 649—667.

36. De Jong H. H. a. Baruk H. La catatonie expérimentale par la bulbo-capnine. Masson, 1930.
37. Denber H. C. B. Chemical concepts of psychosis. Second International Psychiatric Congress, Zurich, 1957.
38. Desgeorges P. La maladie méconnue: la colibacillose, 1930.
39. Desgeorges P. Avenir Méd., 1930, 27; 170—174; 202—206.
40. Ey H. Etudes psychiatriques: historique, méthodologie, psychopathologie générale. Desclée de Brower, 1948.
41. Ey H. et Rouart J. Essai d'application des principes de Jackson à une conception dynamique de la neuro-psychiatrie, 1938.
42. Forestier J. Les psychoses colibacillaires, 1933.
43. Ferraro A. ■ Kilman J. E. Psychiatr. Quart., 1933 7; 115—153.
44. Piaget R. M. Confinia neurol., 1949, 10; 33—69.
45. Gaitonde M. K. a. Richter D. Proc. Roy. Soc. Med., 1956, 1145; 83—99.
46. Gayral L. et Dauty R. Nouvelles chimiothérapies en psychiatrie. Congrès des médecins aliénistes et neurologistes de France et des pays de langue française. Paris, 1957.
47. Georgi F. a. Levi R. Nervenarzt, 1951, 22; 365—371.
48. Hillemand P. a. Stehelin J. Rev. Neurol., 1933, 2; 878—880.
49. Hoffer A., Osmond H. a. Smythies J., J. Ment. Sci., 1954, 1100; 29—45.
50. Laignel-Lavastine, d'Heucqueville C. a. Guilly P. Ann. Méd. Psychol., 1934, 92 (I); 243—246.
51. Lepoutre M. C. J. Urol., 1929, 28; 87—90.
52. Leulier M., Picard J. a. Casalis B. Ann. Méd. Psychol., 1933, 91 (II); 525—530.
53. Mall G. Zur Toxizität von Galle und Serum bei der Epilepsie. Zum problem toxischer Zwischenstufen des intermediären Eiweiss-Stoffwechsels bei Schizophrenen und Epileptikern. Second International Psychiatric Congress. Zurich, 1957.
54. Martimor F. a. Brzezinski J. Ann. Méd. Psychol., 1932, 90 (II), 348—352.
55. Poppi U. Riv. Neurol., 1936, 9; 1—49.
56. Poppi U. a. Bracaloni E. IX. Boll. soc. ital. biol. sper., 1934.
57. Richter D. La biochimie des schizophrénies. Second International Psychiatric Congress Zurich, 1957.
58. Rinkel M., Hyde R. W., Solomon H. C. a. Hoagland H. Am. J. Psychiatr., 1955, 111; 881—895.
59. Sano I. Die Bedeutung von Indolderivaten in der Pathogenese der endogenen Psychosen. Second International Psychiatric Congress, 1957.
60. Woolley D. W. a. Shaw E. N. Ann. New York Acad. Sci., 1956—1957, 66; 649—667.

ЧАСТЬ ВТО

Химическое, к
и физиологическ
мескалина, мет
эпинефрина, хе
серотонина, инс
центральных и
биологических ж

ЧАСТЬ ВТОРАЯ

*Химическое, клиническое
и физиологическое изучение
мескалина, метаболитов,
эпинефрина, хелации,
серотонина, индолов,
центральных и периферических
биологических жидкостей*

UNIVERSITY OF CHICAGO

NUMBER 1

Edward M. E.

За повеление т.

значение психо

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ
ПОПРАВКИ

во-первых, установлен

ПЕЧАТНИКОВ

КОНСТАНТИНОВ

ство того, что [суд]

ИСТОМ 5-ИТ (10-74)

аэрофармакологический

теоретич

Психических соот

Маски

перименту...

данных о...

а LSD-25

Отправ... что...

равной

и Шенгенской

...его прав

фактор механизмов бытия

до, а также другие

ПОДПИСАНИЕ

руководствуясь принципом

... в тридцать...

КАКОВ

и ста

ХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПСИХОЗА

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ХИМИЧЕСКОЙ КОНЦЕПЦИИ

Edward V. Evarts

За последние годы три открытия придали особое значение психотомиметическим агентам как средству исследования в области экспериментальной психиатрии: во-первых, установление разительного и мощного воздействия диэтиламида лизергиновой кислоты (LSD-25) на психику; во-вторых, выделение и идентификация 5-гидрокситриптамина (5-HT) (10, 30) и, в-третьих, доказательство того, что LSD-25 *in vitro* является сильным антагонистом 5-HT (19, 41). В настоящей статье подводятся итоги нейрофармакологическим исследованиям на животных на базе этих трех открытий и в связи с этим предлагается ряд теоретических соображений в пользу химической основы психоза.

Масштабы и границы экспериментов. Эксперименты были предприняты с целью получения новых данных о поведенческих и электрофизиологических эффектах LSD-25, что могло бы помочь выяснению воздействия этого препарата на психические процессы у человека. Отправной точкой служила гипотеза Gaddum (20) и Woolley и Shaw (41, 42) о том, что эффект LSD-25 обусловлен его взаимодействием с 5-HT. Одним из способов изучения механизма действия LSD-25 было исследование эффектов других веществ, влияние которых также могло быть объяснено их взаимодействием с 5-HT. К ним, конечно, относятся вещества, структурно родственные 5-HT, а поэтому исследование началось с изучения небольшой группы триптамина и производных LSD-25, чтобы установить, в какой степени аналоги 5-HT могут вызывать ней-

рофармакологические эффекты, соответствующие эффектам LSD-25. Первым подвергся исследованию буфотенин,



Рис. 1. Действие LSD на положение тела. Поза животного тотчас же после внутривенного введения LSD.

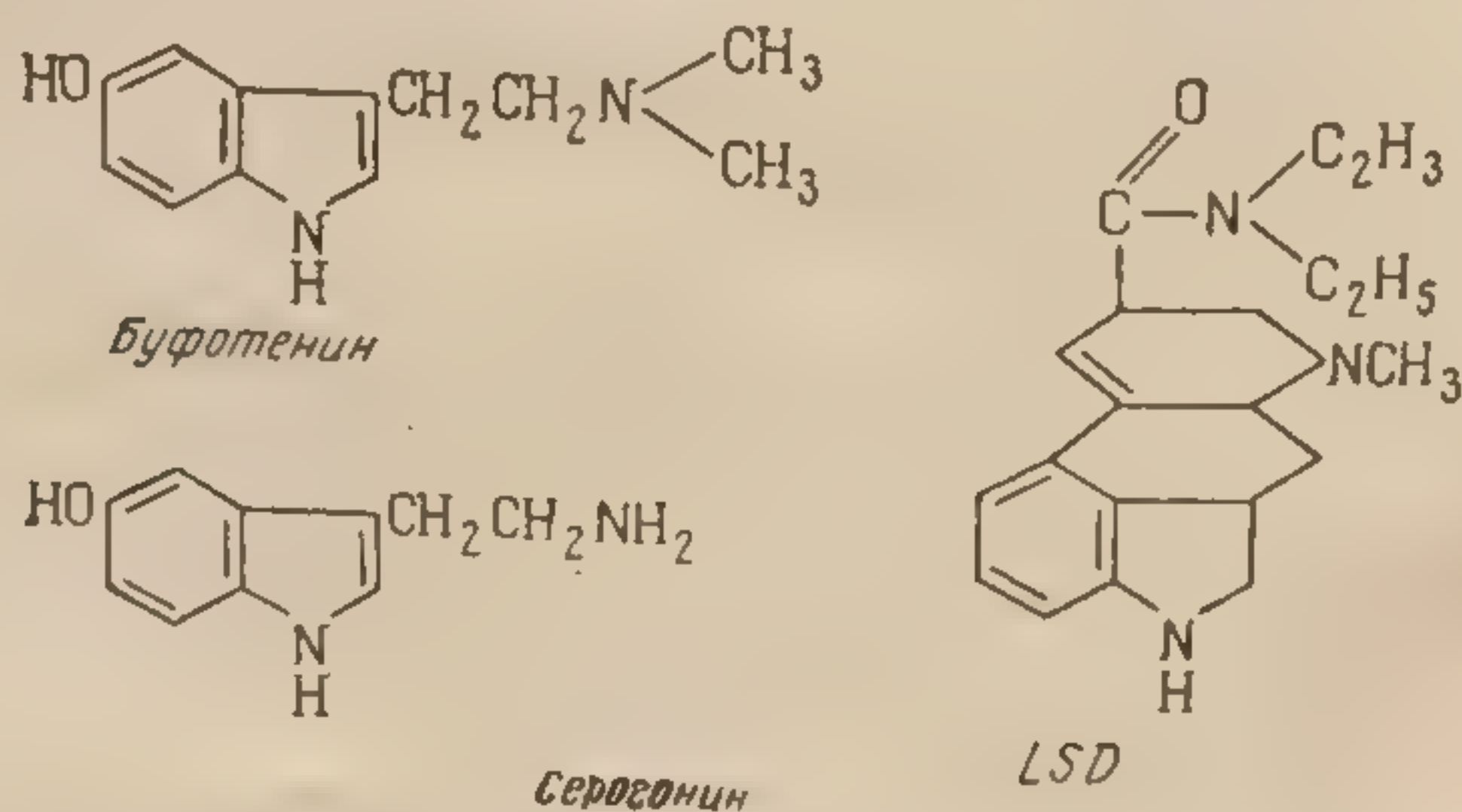


Рис. 2. Структуры LSD, буфотенина и серотонина.

N-диметиловый дериват 5-HT. На рис. 2 представлены структуры буфотенина, 5-HT (серотонина) и LSD-25.

Изучение действия буфотенина было предпринято на основе теоретических соображений и открытия Stromberg (37), который сообщил, что буфотенин является алколоидом кохобы (33), которой туземное население Гаити пользуется в качестве нюхательного средства, обладающего свойствами стимулятора. Буфотенин является психотомии-

МЕДИЦИСКИМ АГЕНТСТВОМ
ЛОГИЧЕСКИМ АГЕНТСТВОМ

Рис. 3. Действие
ности. Непосредственно
животное в состоянии

Опыты над обезьянами
фотенином над обезьянами
синдром, поразительно
введением LSD-25 (4)

метическим агентом, а, следовательно, его нейрофармакологические свойства представляют особый интерес.



Рис. 3. Действие LSD на двигательные способности. Непосредственно после введения LSD животное в состоянии удерживаться на весу.

Опыты над обезьянами. Первые же опыты с буфотенином над обезьянами показали, что он вызывает синдром, поразительно сходный с синдромом, вызываемым введением LSD-25 (11, 12). Вслед за внутривенным введе-

нием буфотенина (5 мг на 1 кг веса тела) и LSD-25 (1 мг на 1 кг веса) у обезьян появлялись значительные, но до-

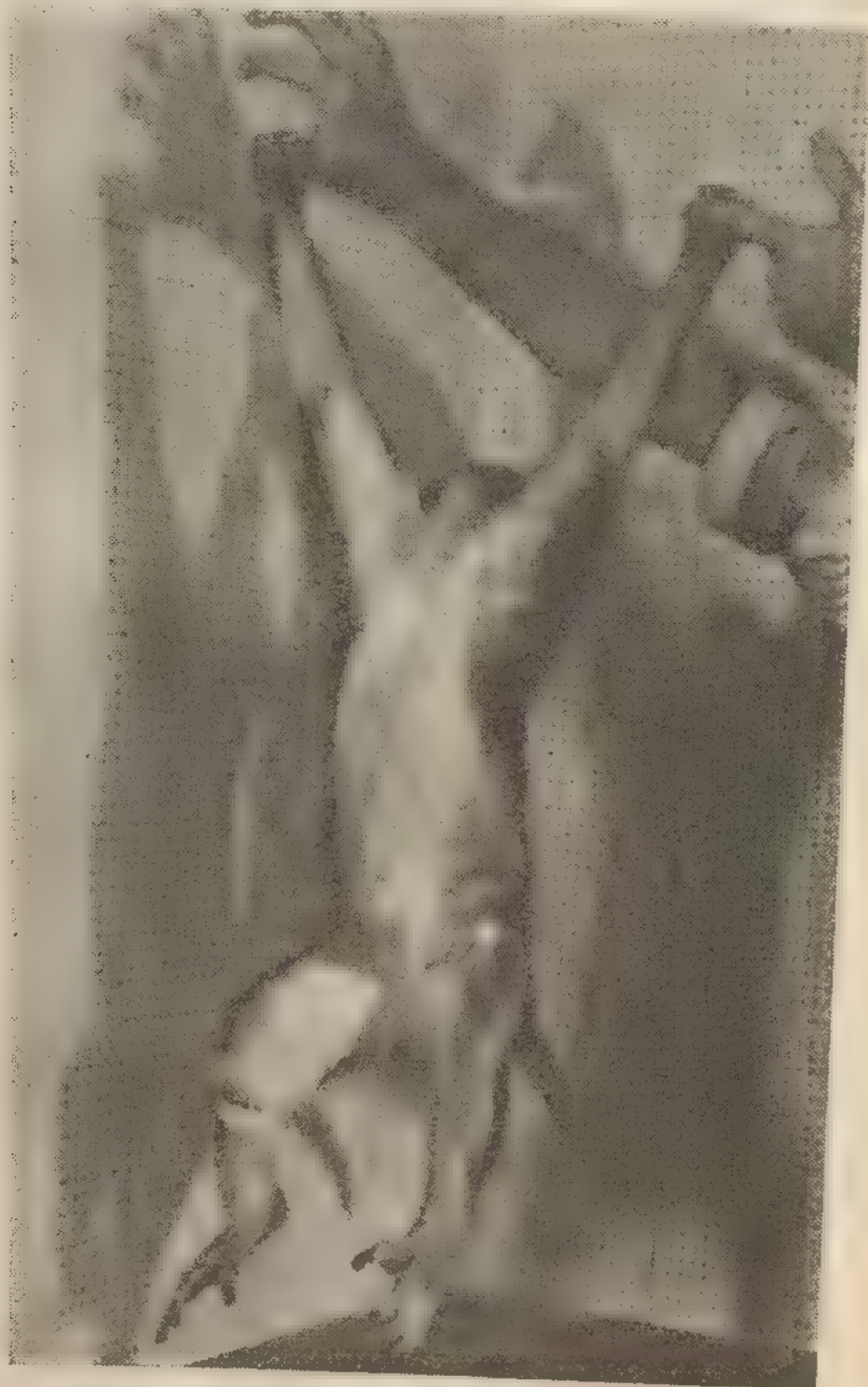


Рис. 4. Действие буфотенина на двигательные способности. Непосредственно после введения буфотенина животное удерживается на весу.

вольно избирательные изменения в поведении: ослабление или отсутствие реакции на зрительные стимулы, нарушение реакции на различные формы соматоэстетических

стимулов при сохранении слуховых.
На рис. 1 и 3—6 показаны расстройства в поведении LSD-25 и буфотенина.



Рис. 5. Затормаживающее действие буфотенина и LSD-25.

ложилась ничком в распылитель экспериментаторов. При этом вали значительное мышечное напряжение, давим ухватились надолго застыли. Спустя минут 20 после уменьшалась, животные в комнате, наталкиваясь на их пути. Спустя час с небольшим лишь заметная охота упадок активности.

5 (1 мт
но до-

стимулов при сохранении ответной реакции на стимулы слуховые.

На рис. 1 и 3—6 показаны некоторые формы общего расстройства и поведения после внутривенного вливания LSD-25 и буфотенина. Спустя менее минуты обезьяны



Рис. 5. Затормаживающее действие LSD (через час после его введения).

лежились ничком в распростертом положении и никакие попытки экспериментатора не могли заставить их переменить позу (рис. 1). При таких попытках животные оказывали значительное мышечное сопротивление. Когда экспериментатор, дав им ухватиться за свой палец, поднимал их, они надолго застывали в этом положении (рис. 3—4). Спустя минут 20 после вливания обезьяны начинали двигаться, но движения их были нарушены. Когда эта атаксия уменьшалась, животные начинали быстро бегать вокруг комнаты, наталкиваясь на предметы, которые ставились на их пути. Спустя час с небольшим после вливания сохранялась лишь заметная общая вялость (рис. 5—6). Общий упадок активности наблюдался еще в течение часа.

ль-
ве-
тся
и: ослабление
улы, наруше-
эстетический

димые внутрь, повышают у голубей порог яркости, вследствие чего возрастает точность визуальной дискриминации, когда предметы освещены со сверхпороговой интенсивностью (3). Fuster (18) доказал, что в дозе 0,005 мг на

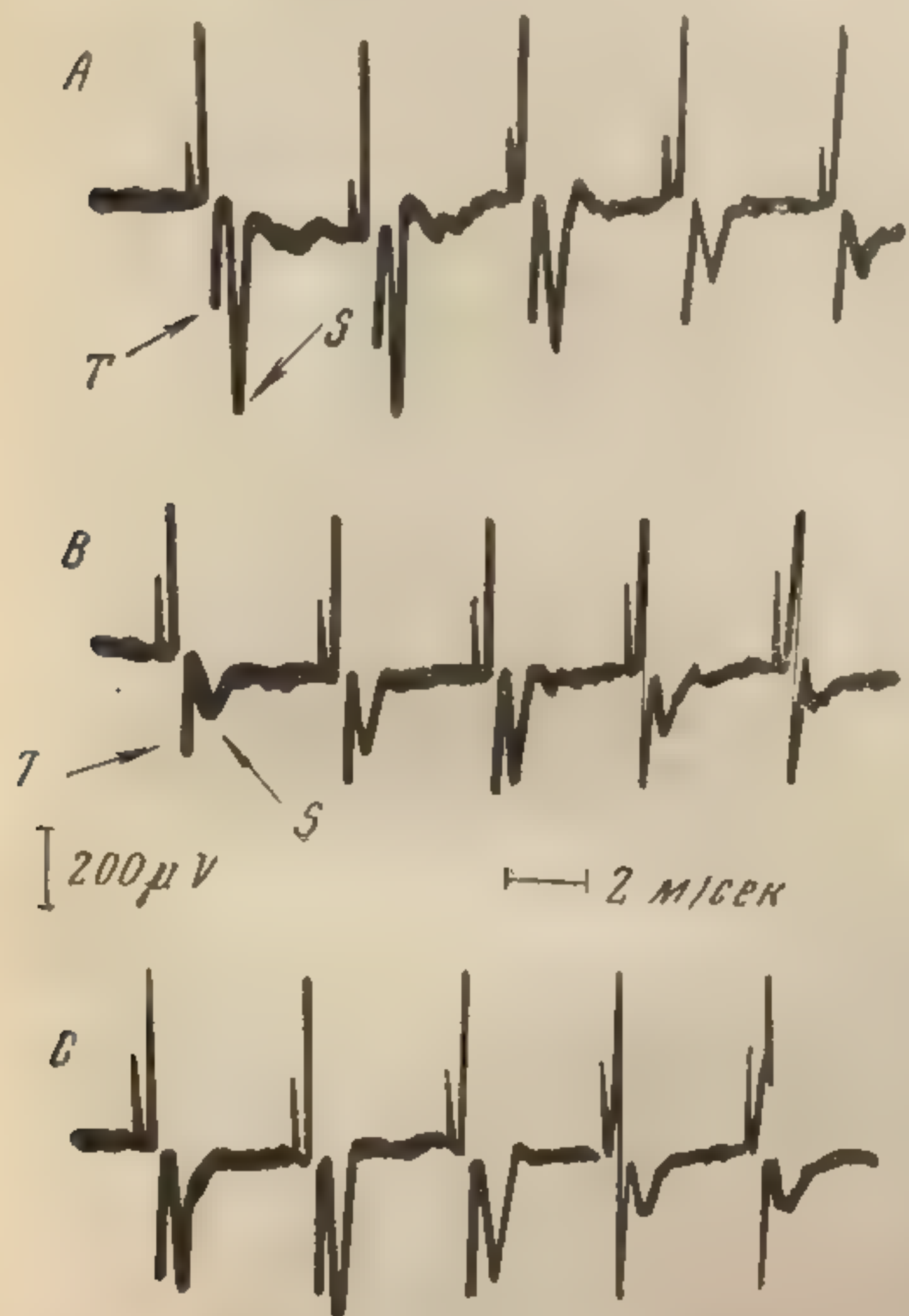


Рис. 7. Действие LSD на коленчатые тела. Реакция левого латерального коленчатого тела на серию из пяти электрических воздействий частотой 250 в секунду, приложенных к правому зрительному нерву до (A) и после (B) введения через левую сонную артерию 0,015 мг/кг LSD. Асфиксия, следующая тотчас вслед за введением LSD и продолжающаяся 20 секунд, вызывала повышение амплитуды постсинаптических потенциалов (C); T — пик тракта; S — постсинаптический пик.

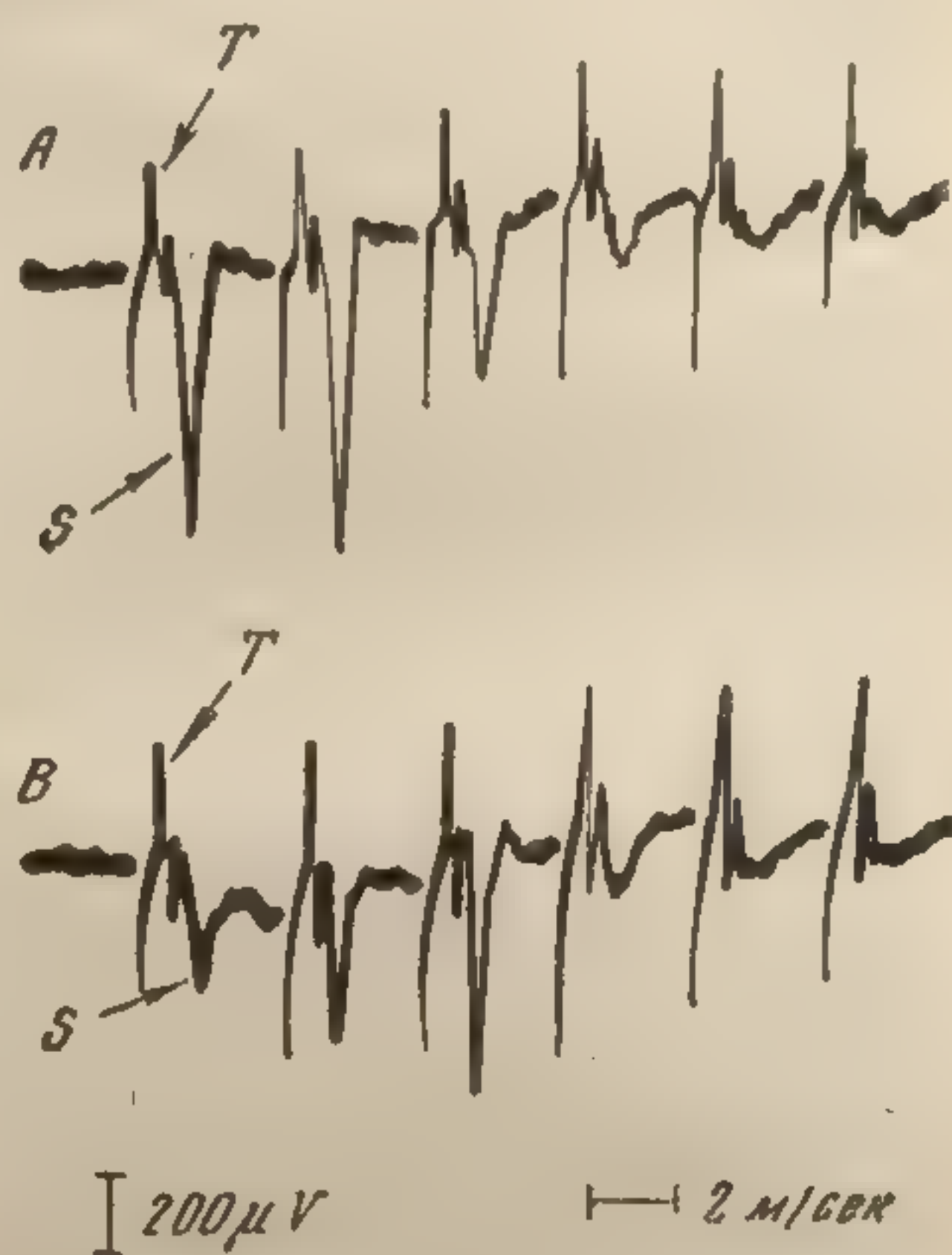


Рис. 8. Действие буфотенина на коленчатые тела. Реакция левого латерального коленчатого тела на серию из 6 электрических воздействий частотой 295 в секунду, приложенных к правому зрительному нерву до (A) и после (B) введения 0,2 мг/кг буфотенина через левую сонную артерию. T — пик тракта, S — постсинаптический пик.

1 кг веса LSD-25 вызывает у обезьян нарушение реакции на тахистоскопическую форму дискриминационного теста. Из этого видно, насколько важны условия теста там, где желательно вызвать высокоизбирательные расстройства поведения.

В наших собственных экспериментах над обезьянами нам не удалось установить, чтобы дозы в 30 μ г на 1 кг веса вызывали какие-либо нарушения в точности визуальной дискриминации. Объясняется это, может быть, тем, что

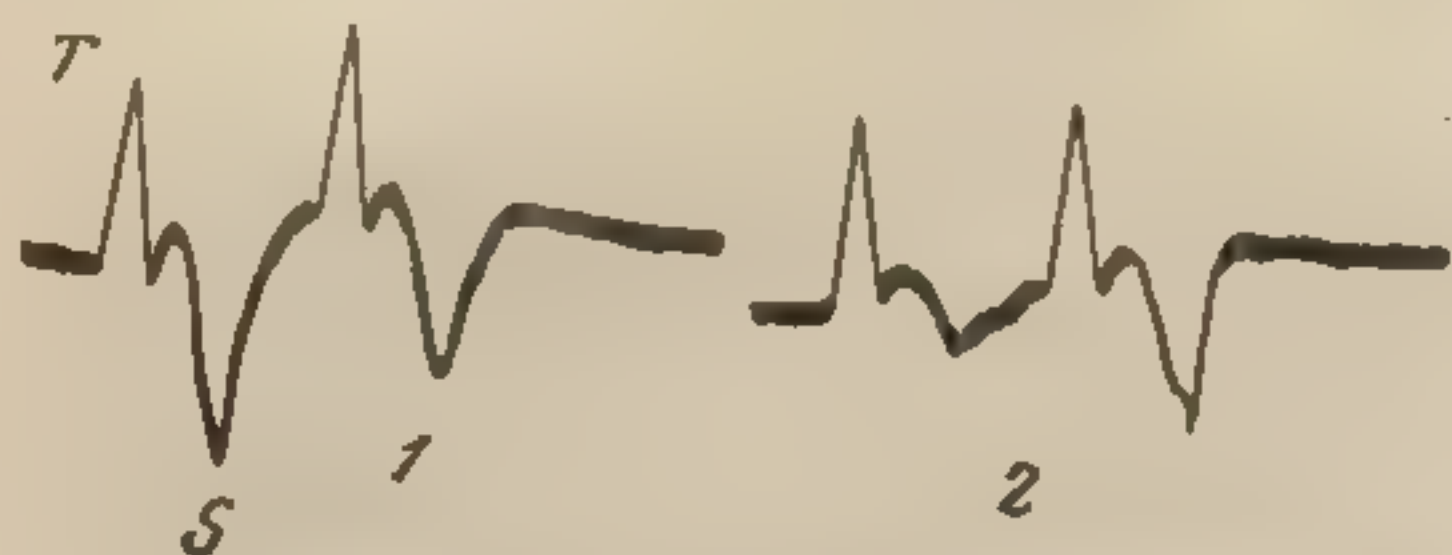


Рис. 9. Действие LSD на латерально-геникулярную реакцию, вызванную стимуляцией зрительного тракта. Линии показывают латерально-геникулярные ответы на два электрических раздражения области зрительного тракта с интервалом 4 мк/сек. LSD (1 мг/кг внутривенно) снизил амплитуду постсинаптического ответа (S) на первое электрическое воздействие. Наступило восстановление, и постсинаптический ответ на второе электрическое воздействие не подвергся депрессии. В ответе пре-синаптического тракта (T) изменений не было. Эксперимент производился над неанестезированной интактной кошкой с постоянно вживленными электродами, у которой наблюдалось отсутствие реакции на зрительные стимулы в сочетании с указанным изменением латерально-геникулярной реакции.

1 — контроль; 2 — введение LSD в дозе 1 мг/кг.

стно, что расстройства зрительных реакций бывают у животных и без всяких дефектов в первичных зрительных путях (24). Одно из объяснений фармакологически вызванных расстройств реакций на зрительные раздражения может сводиться к тому, что LSD-25 и буфотенин вызывают функциональное нарушение в какой-то точке между сетчаткой и полосатым телом. Ряд экспериментов на кошках показал, что оба эти вещества действительно вызывают функциональные изменения в этой системе (15). Оба они уменьшают амплитуду постсинаптического латерально-геникулярного ответа на электрическое раздражение

времени экспозиции подлежащих различению предметов было у нас более продолжительнее, чем у Fuster. В наших экспериментах животным давалось до 30 секунд на выбор между двумя видимыми предметами, тогда как у Fuster их экспозиция не превышала 20 миллисекунд.

Так как одним из элементов синдрома, вызываемого внутривенным введением LSD-25 и буфотенина, является нарушение ответа на зрительные стимулы, могло возникнуть предположение, что здесь нарушена какая-то афферентная функция зрительной системы. Однако такое предположение необязательно, поскольку хорошо изве-

зрительного нерва. тогда
зрительной системы при
фекту LSD-25 и буфотенина
ную зрительную систему
зрительно сходным.

Электрофизиологические
Эти эксперименты проводились
зрительных с помощью
внутрикаротидного введения
веса амплитуды постсинаптического
реакции на одиночные
ние зрительного нерва при
тельность этой реакции была
ка, что и транскортина
gazzi и Hart (26). При введе
нии в дозах 0,2 мг на 1 кг
как и LSD-25. Эти резуль

В то время как внутривенное
в дозах 30 μ г на 1 кг веса
амплитуды постсинаптического
появления такого же эффекта
роvanного животного с хроническим
дами понадобилось внутривенное
введение значительно большего
Было установлено, что амплитуда
барбитал-натрия повышается
ленчатого тела к угнетению

Для того чтобы у неанестезированных кошек
ту же степень геникулярной реакции
у анестезированных кошек в дозе
0,03 мг LSD-25 на 1 кг веса
брюшинно 1 мг на 1 кг веса
интактной кошки депрессия
на раздражение зрительного
которая у обезьян вызывает
ческого характера. У кошек
ослабление геникулярной
сочеталось с нарушением
тельные стимулы. Не реа
после больших доз LSD-25
резкие, порой яростные
Здесь и ниже

зрительного нерва, тогда как активность в других точках зрительной системы противодействует депрессорному эффекту LSD-25 и буфотенина, действие которых на первичную зрительную систему и в этом случае оказалось поразительно сходным.

Электрофизиологические эксперименты. Эти эксперименты проводились сначала на кошках, анестезированных¹ с помощью пентобарбитала натрия. После внутрикаротидного введения LSD-25 в дозах 30 μ г на 1 кг веса амплитуда постсинаптической латерально-геникулярной реакции на одиночное близкое к максимуму раздражение зрительного нерва падала в среднем на 80%. Чувствительность этой реакции была количественно того же порядка, что и транскаллозной реакции в экспериментах Margazzi и Hart (26). При интракаротидном введении буфотенина в дозах 0,2 мг на 1 кг веса вызывал такие же эффекты, как и LSD-25. Эти результаты изображены на рис. 8 и 9.

В то время как внутрикаротидно введенный LSD-25 в дозах 30 μ г на 1 кг веса вызывал заметное сокращение амплитуды постсинаптической геникулярной реакции, для появления такого же эффекта у интактного и неанестезированного животного с хронически вживленными электродами понадобилось внутривенное или внутрибрюшинное введение значительно больших доз этого препарата (13). Было установлено, что анестезирование с помощью пентобарбитал-натрия повышает чувствительность бокового коллатерального тела к угнетающему действию LSD-25 (рис. 10).

Для того чтобы у неанестезированных кошек вызвать ту же степень геникулярной депрессии, которую давало у анестезированных кошек внутрикаротидное введение 0,03 мг LSD-25 на 1 кг веса, нужно было ввести внутрибрюшинно 1 мг на 1 кг веса. Доза LSD-25, вызывающая у интактной кошки депрессию постсинаптического ответа на раздражение зрительного пути, соответствует той дозе, которая у обезьян вызывает общие расстройства поведенческого характера. У кошек с вживленными электродами ослабление геникулярного постсинаптического ответа сочеталось с нарушениями поведенческих реакций на зрительные стимулы. Не реагируя на эти стимулы, кошки после больших доз LSD-25 давали на слуховые стимулы резкие, порой яростные реакции, часто подпрыгивали,

¹ Здесь и ниже — в смысле наркотизированных. (Прим. перев).

ощетинивались и шипели, повернувшись в сторону, откуда исходил звук. Эта «нейстовая» реакция у кошек была резко противоположна той вялости, которую вызывало введенные LSD-25 у обезьян. Сохранность реактивности на

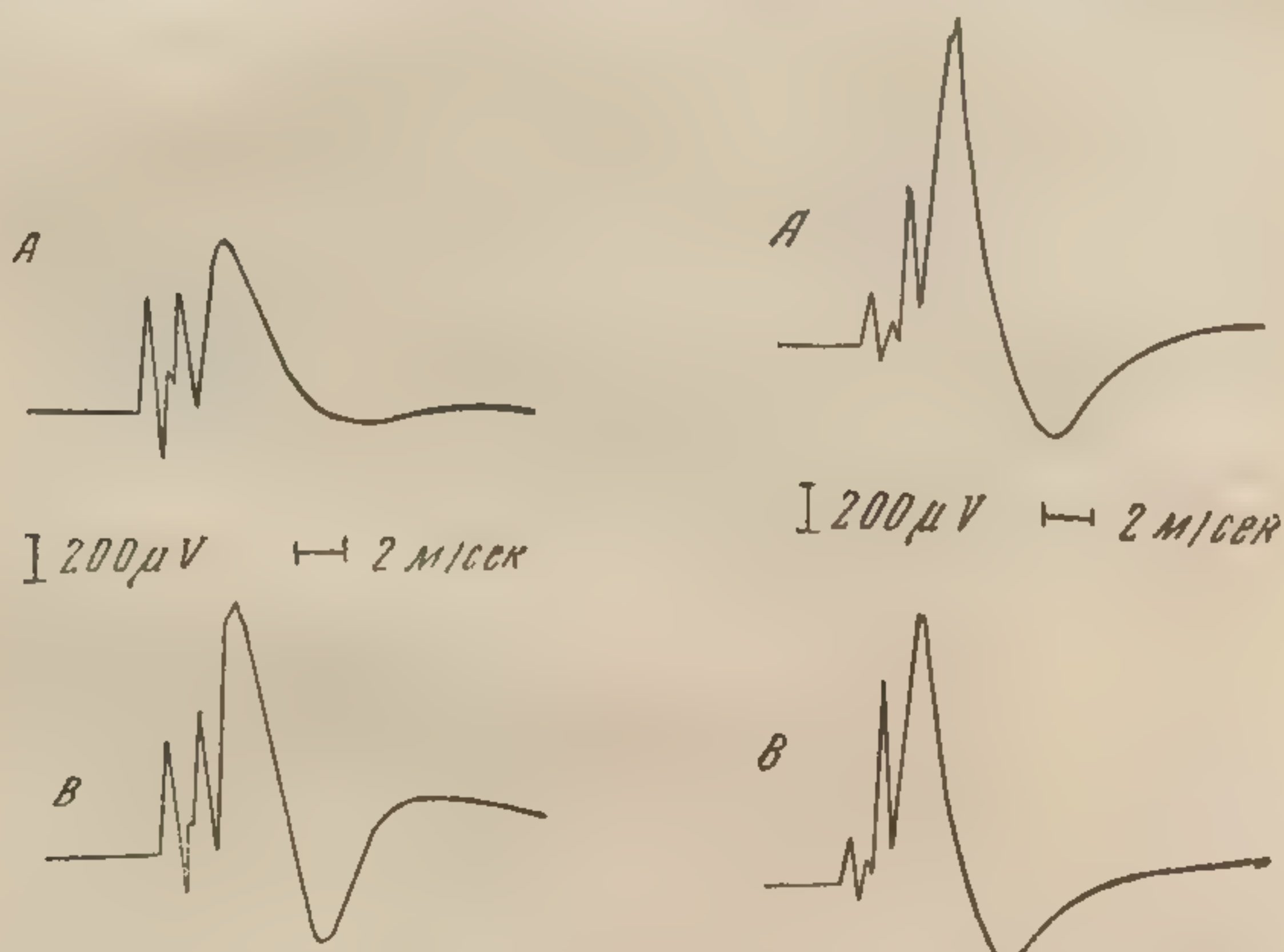


Рис. 10. Действие LSD на кору. Ответ левой зрительной доли коры на одиночное максимальное электрическое воздействие на область левого зрительного пути коленчатого тела до (А) и после (В) введения в левую сонную артерию LSD в дозе 1,5 мг/кг.

Рис. 11. Действие буфотенина на кору. Ответ левой зрительной доли коры на одиночное максимальное электрическое воздействие на область левого зрительного пути до (А) и после (В) введения в левую сонную артерию 10 мг/кг буфотенина

слуховые стимулы в сочетании с общим расстройством реактивности на стимулы зрительные наблюдались как у кошек, так и у обезьян.

По сравнению с постсинаптической латерально-геникулярной реакцией на раздражение зрительного нерва постсинаптический корковый ответ на раздражение геникулярных радиационных волокон показал высокую устойчивость к угнетающему действию LSD-25 и буфотенина. Применяв несколько иные экспериментальные приемы, Purpura (28) наблюдал такую же устойчивость корковой реакции, причем после введения малых доз LSD-25 реак-

ция усиливается. В дозах LSD-25 и буфотенина, которые ослабляют зрительную реакцию, реакция на стимуляцию локон. На рис 11 и 12 к большим дозам, но, не могли вызвать стимуляцию. В экстремусился, хотя при раз больше той, которая геникулярной постсинаванной кошки.

У неанестезированных большие дозы LSD-25 вызывали.

Изучение влияния Л-теческого тракта на световую высокую устойчивость наблюдений геникулярной системы точкой. В сорному воздействию LSD-25 и буфотенина на ности в зрительной системе по сходстве их дей-

Производные LSD-25 степени действия LSD-25 хотомиметическими свойствами на электрическую активность. Известны химические Из них лишь диметилтриптамин сходным с LSD-25 эффектом. Качественно там двух остальных соединений.

Заключение. Описанные эффекты являются физиологическими эффектами (1, 4, 5, 7-9, 21, 23) и указывают на вохотомиметическими.

ция усиливалась. В наших собственных экспериментах дозы LSD-25 и буфотенина, во много раз бóльшие, чем те, которые ослабляли постсинаптическую латерально-геникулярную реакцию, не вызывали такого угнетения корковой реакции на стимуляцию геникулярных радиационных волокон. На рис 11 и 12 видно, что у анестезированной кошки большие дозы обоих веществ, вводимые внутрикаротидно, не могли вызвать депрессию коркового ответа на эту стимуляцию. В эксперименте с LSD-25 этот ответ даже усилился, хотя применявшаяся нами доза была во много раз больше той, которая была достаточна для подавления геникулярной постсинаптической реакции у анестезированной кошки.

У неанестезированных интактных животных ни малые, ни большие дозы LSD-25 усиления коркового ответа не вызывали.

Изучение влияния LSD-25 и буфотенина на ответ оптического тракта на световую стимуляцию сетчатки показало высокую устойчивость этого ответа. В условиях наших наблюдений геникулярное переключение оказалось в первичной системе точкой, наиболее восприимчивой к депрессорному воздействию LSD-25. Физиологическое действие LSD-25 и буфотенина на три формы электрической активности в зрительной системе было сходно, что позволяет думать и о сходстве их действия на психику человека.

Производные LSD-25 и 5-HT. Для выяснения, в какой степени действия LSD-25 и буфотенина связаны с их психотомиметическими свойствами, были подвергнуты исследованию эффекты некоторых производных обоих веществ на электрическую активность зрительной системы (14). Общеизвестны химические структуры этих производных. Из них лишь диметилтриптами оказался по своим эффектам сходным с LSD-25 и буфотенином. Эффекты триптамина качественно были довольно близки к эффектам двух остальных соединений, но крайне непродолжительны.

З а к л ю ч е н и е. Описания некоторых электрофизиологических эффектов являются лишь очень небольшим фрагментом разнообразных исследований центральных электрофизиологических эффектов LSD-25 и близких к нему индолов (1, 4, 5, 7—9, 21, 23, 25, 27—29, 31, 32), но эти описания указывают на возможные пути отбора агентов с психотомиметическими свойствами.

Психотомиметические агенты. Сходство эффектов LSD-25 и буфотенина позволяет допустить, что буфотенин может служить галлюциногенным агентом,

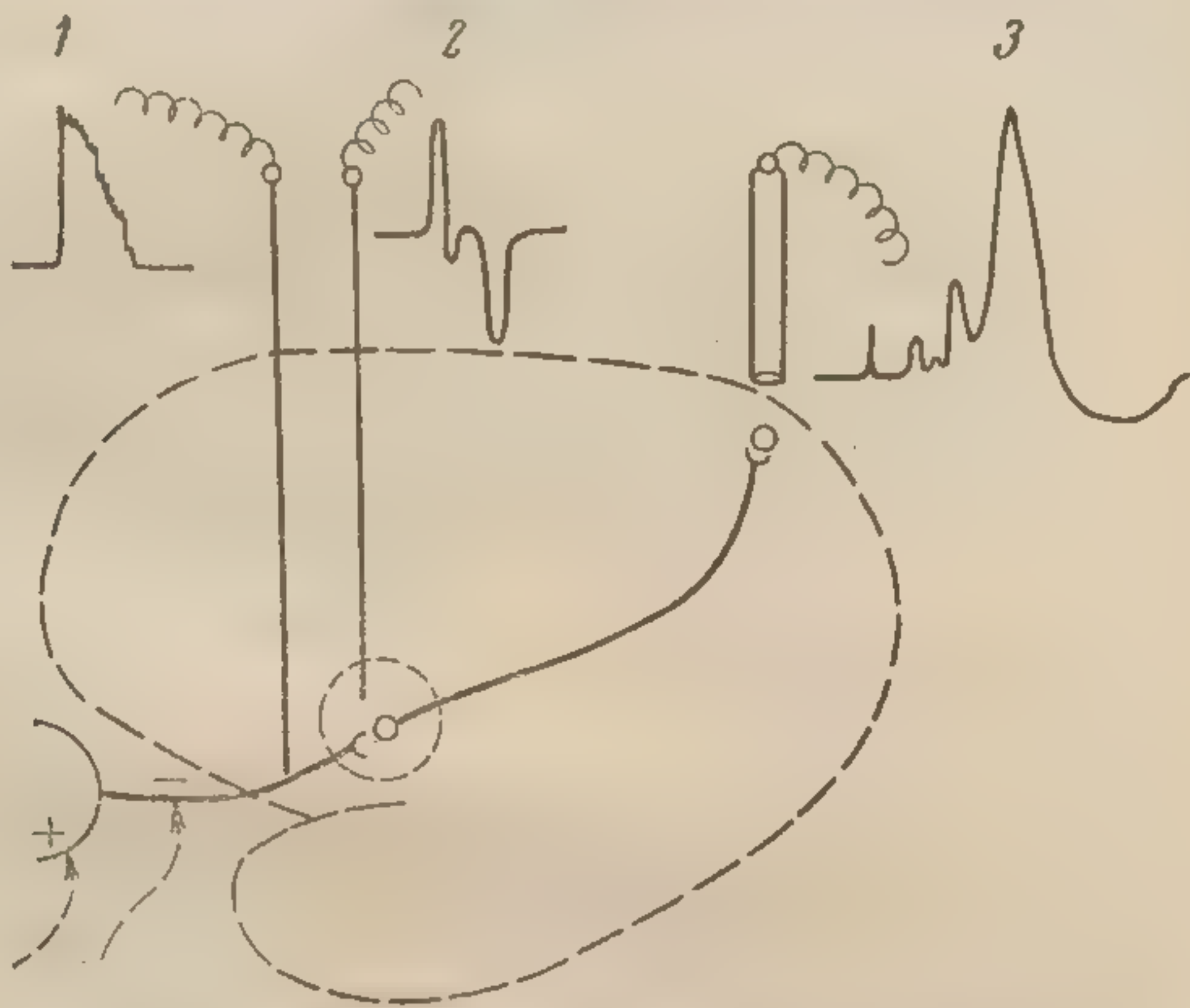


Рис. 12. Схематическое изображение первичных зрительных путей. В острых опытах зрительный нерв подвергался стимуляции прямыми толчками на отрезке между склерой (+) и зрительным нервом (-). Эти стимулы вызывали ответы, которые регистрировались в латеральном колленчатом ядре и из стриарной коры. В некоторых экспериментах стимулы прилагались к латерально-геникулярным постсинаптическим структурам, вызывая корковый ответ, сходный с тем, который вызывался электрическим раздражением зрительного нерва, но без синаптической задержки. Испытания действий LSD на сетчатку производились путем регистрации реакций зрительного тракта на световые раздражения сетчатки.

В экспериментах над кошками с постоянно вживленными электродами последние вводились в зрительный тракт, латеральное колленчатое ядро и зрительную кору.

(1 — тракт, 2 — колленчатое ядро, 3 — кора).

а сходство их эффектов с эффектами диметилтриптамина позволяет предсказать, что последний также сможет оказать на человека психотомиметическое действие (14). Последующие исследования подтвердили это предсказание. Fabling и Hawkins (16) показали, что буфотенин, вводимый

ство
что
том.

внутривенно в дозах 4—16 мг, вызывает у человека галлюцинации и изменения в настроении, а Isbell (22) подтвердил правильность этих наблюдений. Все трое установили, кроме того, что действие буфотенина значительно более кратковременно, чем действие LSD-25, и что психические эффекты буфотенина сопровождаются различными сердечно-сосудистыми изменениями. Более поздними исследованиями Szárga было доказано, что диметилтриптамиин тоже является психотомиметическим агентом (39): вводя здоровым лицам парентерально диметилтриптамиин, он вызывал различные психические симптомы, сходные с теми, которые дает прием LSD-25.

Какое значение имеет все это для психиатрических исследований? Vumrus и Page (6) показали, что буфотенин или близкие к нему по структуре соединения могут встречаться в моче человека. Идя дальше по этому пути, Fish и Horning (17) нашли, что в моче человека имеется триптамиин и в совершенно незначительном количестве по крайней мере еще одно индоловое соединение (возможно, буфотенин). Наличие у человека буфотенина и триптамиина и возможность наличия диметилтриптамиина придают особый интерес изучению психотомиметических свойств этих веществ, если мы стремимся найти такие обменные нарушения, которые связаны с психотическими симптомами. Насколько нам известно, буфотенин есть единственный психотомиметический агент, обнаруженный у человека. Тот факт, что он встречается лишь в виде следов, означает, конечно, что роль его в физиологических процессах, если и имеет место, то сравнительно невелика. Тем не менее, достаточно правдоподобным представляется предположение о том, что буфотенин, диметилтриптамиин, триптамиин или какое-нибудь близкое им по структуре вещество играет какую-то роль в генезе некоторых психических заболеваний, что и подлежит дальнейшему исследованию.

В пользу этой гипотезы говорят и многочисленные факты, указывающие на то, что с изменением содержания 5-НТ в центральной нервной системе связаны изменения в течении различных нервных и психических процессов. Эксперименты Shore и др. (34, 35), Woolley и Shaw (40, 42) и прочих исследователей показали, что 5-НТ (серотонин), возможно, участвует в регуляции функций центральной нервной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Apter J. T. a. Pfeiffer C. C. Ann. New York Acad. Sci., 1956—1957, 66; 508—514.
2. Blough D. S. Effect of LSD on the absolute visual threshold of the pigeon. Личное сообщение.
3. Blough D. S. Ann. New York Acad. Sci., 1956—1957, 66; 733—739.
4. Bradley P. B. Electroencephalog. and Clin. Neurophysiol., 1953, 5; 471.
5. Brandley P. B. a. Elkes J. J. Physiol., 1953, 120; 137—145.
6. Bumpus F. M. a. Page I. H. J. Biol. Chem., 1955, 212; 111—116.
7. Delay J. Electroencephalog. a. Clin. Neurophysiol., 1953, 5; 130—131.
8. Delay J., Lhermitte F., Verdeaux G. a. Verdeaux J. Rev. Neurol., 1952, 86; 81—88.
9. Elkes J., Elkes G. a. Bradley P. B. J. Ment. Sci., 1954, 100, 125—128.
10. Erspamer V. Arch. Exp. Pathol., 1940, 196, 343—365.
11. Everts E. V. Arch. Neurol. Psychiat., 1956, 75; 49—53.
12. Everts E. V. Psychopathological effects of drugs. In Fourth National Medicinal Chemistry Symposium of the American Chemical Society. June, Syracuse, N. Y., 1954, p. 485.
13. Everts E. V. In the Brain and human behavior, v. 36, Baltimore, 1958, 347—380.
14. Everts E. V. Progress in neurobiology, v. III, Psychopharmacology. Pennes, Harry, H., 1958.
15. Everts E. V., Landau W., Freygang W. jr. a. Marshall W. H. Am. J. Physiol., 1955, 182; 594—598.
16. Fabing H. D. a. Hawkins J. R. Science, 1956, 123; 886—887.
17. Fish M. S. a. Horning E. C. Личное сообщение.
18. Fuster J. M. Fed. Proc., 1957, 16; 43.
19. Gaddum J. H. J. Physiol., 1953, 121; 155.
20. Gaddum J. H., cit. by Page, Irvine H. Physiol. Rev., 1954, 34; 563—588.
21. Rinaldi F. a. Himwich H. E. J. Nerv. Ment. Dis., 1955, 122; 424—432.
22. Isbell H. Личное сообщение.
23. Killam K. F. a. Killam E. K. J. Pharm. Exp. Ther., 1956, 116; 35—36.
24. Klüver H. a. Bucy P. C. J. Psychol., 1938, 5; 33—54.
25. Marrazzi A. S. Ann. New York Acad. Sci., 1956—1957, 66; 496—507.
26. Marrazzi A. S. a. Hart E. R. Science, 1955, 121; 365—367.
27. Marrazzi A. S. a. Hart E. R. Electroencephalog. and Clin. Neurophysiol., 1955, 7; 146.
28. Purpura D. P. Arch. Neurol. Psych., 1956, 75; 122—131.
29. Purpura D. P. Ann. New York Acad. Sci., 1956—1957, 66; 515—536.
30. Rapport M. M., Green A. A. et Page I. H. Science, 1948, 108; 329—330.

31. Rinaldi F. a. Himwich H. E. Dis. Nerv. Syst., 1955, 16; 133—141.
32. Rinaldi F. et Himwich H. E. Science, 1955, 122; 198—199.
33. Safford W. E. J. Washington Acad. Sci., 1916, 6; 547—562.
34. Shore P. A., Silver S. L. a. Brodie B. B. Experientia, 1955, 11; 272—273.
35. Shore P. A., Pletscher A., Tomich E. G., Carlsson A., Kuntzman R. a. Brodie B. B. Ann. New York Acad. Sci., 1956—1957, 66; 609—617.
36. Slocombe A. G., Hoagland H. a. Tozian L. S. Am. J. Physiol., 1956, 185; 601—606.
37. Stromberg V. L. Am. Chem. Soc., 1954, 76; 1707.
38. Stoll W. A. Schweiz. Arch. f. Neurol. u. Psychiatr., 1947, 60; 279—323.
39. Szára S. Experientia, 1956, 12; 441—442.
40. Woolley D. W. Science, 1957, 125, 752.
41. Woolley D. W. a. Shaw E. A. Proc. Nat. Acad. Sci., 1954, 40; 228—231.
42. Woolley D. W. a. Shaw E. Ann. New York Acad. Sci., 1956—1957, 66; 649—667.

ЛИЗЕРГИНОВЫЙ ПСИХОЗ

I. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АСПЕКТ ЛИЗЕРГИНОВОГО ПСИХОЗА

A. Cerletti

Когда своеобразный эффект LSD-25 на психические функции человека рассматривается с фармакологической точки зрения, возникает вопрос о том, есть ли смысл заниматься простым перечислением фактов, обнаруженных многочисленными испытаниями *in vitro* и *in vivo*. Фармаколог должен, несомненно, установить общую картину свойств исследуемого им соединения, собрав для этого как можно больше фактических данных. Однако одно лишь выяснение факторов не ответит на основной вопрос: почему и с помощью какого механизма поразительно малое количество, в несколько микрограммов, LSD-25 вызывает в головном мозгу столь глубокие изменения?

Известно, например, что LSD-25 является родовспомогательным средством, которое действует на мышцы матки лишь немного слабее, чем эргоновин. Как бы это наблюдение ни было интересно в рамках сравнительного изучения фармакологических свойств соединений спорыньи, его никак нельзя связать с галлюциногенными свойствами этого вещества. Поэтому целью настоящей статьи является не полный обзор фармакологии LSD-25 в целом, а отбор и группировка тех специфических свойств этого препарата, с помощью которых можно было бы дать то или иное объяснение его психотомиметическому действию.

Общие замечания. 1. Изучение распределения LSD-25 в организме и изменений, которые он там претерпевает, показали, что лишь небольшая часть введенной дозы попадает в головной мозг (1, 3, 34, 49). Но и здесь, как и в прочих органах, уровень LSD-25 быстро падает, а спустя час или два препарат исчезает бесследно. В тече-

ние этого же времени около 70% всей дозы подвергается метаболизации в печени. Даже после внутрицеребральной инъекции LSD-25 столь же быстро исчезает из головного мозга и спинномозговой жидкости, как и после внутривенного введения, и появляется в желчи (27). Поскольку выделяемые печенью метаболиты биологически, по-видимому, неактивны, можно думать, что роль LSD-25 сводится главным образом к развязыванию психотической реакции и что дальнейшее развитие процесса уже не связано с наличием этого амида или его производных в тканях головного мозга.

2. Так как в настоящее время нет достаточных доказательств того, что LSD-25 действует на головной мозг, например, через печень, мы рассмотрим лишь различные возможности взаимодействия LSD-25 с функциями головного мозга. Несмотря на такую ограниченную постановку вопроса, остается все же обширное поле для рассмотрения как экспериментальных фактов, так и теоретических соображений. Фармакологические данные о действии LSD-25 на центральную нервную систему мы рассмотрим по четырем главным линиям, каждая из которых соответствует одному из четырех возможных механизмов, лежащих в основе воздействия этого препарата на психические процессы.

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ КОНЦЕПЦИИ ПСИХОЗА

1. Влияние LSD-25 на центральную нервную систему путем воздействия на метаболизм и ферменты. На основании исследований *in vitro* был сделан вывод, что психические эффекты LSD-25 находятся, быть может, в связи с некоторыми изменениями в усвоении кислорода или со сдвигом углеводного обмена в головном мозгу. Под влиянием небольших доз LSD в гомогенизированном головном мозгу морских свинок наблюдалось повышенное потребление кислорода и накопление гексозомонофосфата (38). Те же авторы сообщили также об увеличении гексозомонофосфата в крови людей после приема галлюциногенной дозы LSD. Другие авторы, используя более высокие концентрации LSD, констатировали, что они оказывают тормозящее действие на потребление кислорода головным мозгом (в срезах и в гомогени-

зпрованной массе) морских свинок (24). При добавлении 3×10^{-6} граммолекул LSD к срезам мозга, раздражаемым электротоком, усиливалось дыхание и образование молочной кислоты. Более высокие концентрации вызвали противоположный эффект, а при отсутствии раздражающих воздействий в ткани головного мозга не происходило вообще никаких изменений (35). Несмотря на эти наблюдения, проведенные *in vitro*, изучение центрального метаболизма (потребление кислорода, усвоение глюкозы, дыхательный коэффициент) и биохимическое исследование крови у здоровых и у больных шизофренией не выявили никаких изменений под влиянием введения LSD (48).

Для выяснения вопроса о влиянии LSD на деятельность энзимов не раз ставились соответствующие эксперименты, но никаких положительных результатов они не дали. Были сообщения о незначительном ингибирующем влиянии LSD на янтарно-дегидрогеназную систему и стимулирующем влиянии на цитохром-С-оксидазу (13). Из всех холинэстераз головного мозга LSD ингибирует только псевдохолинэстеразу, тогда как активность истинной холинэстеразы и трибутириназы остается без изменений (51). Правда, появилось сообщение о том, что более высокие концентрации LSD повышают активность холинэстеразы в головном мозгу крысы (52). Ингибирующее влияние LSD на холинэстеразу сыворотки продемонстрировать легко (26, 51, 55), но аналогичным свойством обладает и негаллюциногенный бромистый дериват LSD (BOL-148). Что касается моно- и диаминооксидазы, то, как показали работы нашей лаборатории, на эти энзимы LSD специфического действия не оказывает (9). Он не влияет также на активность целого ряда других энзимов, изучавшихся в нашей лаборатории, таких, как 5-гидрокситриптофан-декарбоксилаза, дора-декарбоксилаза, декарбоксилаза глутаминовой кислоты и оксидазы аминокислот.

2. Влияние LSD на центральную нервную систему через взаимодействие с 5-HT (5-гидрокситриптамиин, серотонин). Структурная аналогия, равно как и взаимодействие между LSD и 5-HT, привели к предположению, что 5-HT играет известную роль в поддержании нормальных психических процессов и что LSD в силу своего антагонизма противодействует этим физиологическим функциям 5-HT (54). И действительно, значительный и специфический антагонизм LSD в отно-

шении периферических
многоклеточными и ра
пример, на лизисе
подвздошной кишке
веносных сосудов кро
баки, кошки (25) и кро
и брыжеечных кровен
почках крысы (9, 11).
ческое действие LSD н
бронхов у кошки и мор
диуретическое действи
очень, однако, вероят
антагонизм серотонина
люциногенным свойство
обладает этим свойство
новое действие не мень
вый и метиловый дерив
MLD-41) оказывают бо
чем LSD (10), но галл
жены слабее.
Возможное противод
там серотонина предста
точки зрения психическ
К сожалению, однако, д
в отношении перифери
всего следует отметить
содержания серотонина
тормозит освобождающ
ния головного мозга (5)
цировать барбитуровый
вотных. Это усиливает
введением LSD, что бы
(11, 35, 46, 47, 50), кр
антагонизм, по-видимом
свойствами препарата,
руживает и негаллюцин
Будучи введен в
вызывает у кошки летат
ское состояние. Кошка
ского состояния интране
для этого требуются оче
ства (23). Каталептиче
интравенкуляры

шении периферических эффектов 5-НТ был обнаружен многочисленными и разнообразными методами, как, например, на изолированной матке крысы (11, 21, 22, 34), на подвздошной кишке морской свинки (22), на ушных кровеносных сосудах кролика (21, 22, 45), на задней ноге собаки, кошки (25) и кролика (39), на легочных, почечных и брыжеечных кровеносных сосудах кошки (25, 41) и на почках крысы (9, 11). Были показаны также антагонистическое действие LSD на вызванное серотонином сужение бронхов у кошки и морской свинки (2, 11, 28, 32) и антидиуретическое действие серотонина на крысу (17). Не очень, однако, вероятно, чтобы этот периферический антагонизм серотонина был как-нибудь связан с его галлюциногенным свойством. Бромистый дериват BOL-148 не обладает этим свойством, тем не менее его антисеротониновое действие не меньше, чем LSD (11, 12, 13). Ацетиловый и метиловый дериваты LSD (соединения ALD-52 и MLD-41) оказывают большее антисеротониновое действие, чем LSD (10), но галлюциногенные свойства у них выражены слабее.

Возможное противодействие LSD центральным эффектам серотонина представляет, конечно, большой интерес с точки зрения психического действия обоих этих веществ. К сожалению, однако, дело обстоит далеко не так ясно, как в отношении периферических взаимодействий. Прежде всего следует отметить, что LSD не вызывает уменьшение содержания серотонина в головном мозгу. Далее, LSD не тормозит освобождающего действия резерпина на серотонин головного мозга (5). Серотонин имеет свойство потенцировать барбитуровый наркоз у разных лабораторных животных. Это усиливающее действие может быть угнетено введением LSD, что было установлено опытами на мышах (11, 35, 46, 47, 50), крысах (7) и кроликах (8), но этот антагонизм, по-видимому, не связан с галлюциногенными свойствами препарата, так как такой же антагонизм обнаруживает и негаллюциногенное вещество BOL-148 (50).

Будучи введен в желудочки головного мозга, 5-НТ вызывает у кошки летаргическое, а у собаки каталептическое состояние. Кошка может быть выведена из летаргического состояния интравентрикулярным введением LSD, но для этого требуются очень большие количества этого вещества (23). Каталептическое состояние у собаки, вызванное интравентрикулярным введением 5-НТ, может быть ослаб-

лено или блокировано гораздо меньшими дозами LSD (44). Эти эффекты, однако, не специфичны для LSD, так как могут быть получены и другими средствами, вызывающими центрально-симпатическую стимуляцию.

Суммируя результаты этих исследований, следует сказать, что психотические эффекты указанных веществ, по-видимому, не зависят от наличия или отсутствия периферических антисеротониновых эффектов и что наши сведения о центральных взаимодействиях 5-HT и LSD еще слишком недостаточны для того, чтобы удовлетворительным образом объяснить особые влияния LSD на психические процессы.

3. Влияние LSD на центральную нервную систему путем прямых нейронных и симпатических эффектов. Некоторые авторы утверждали, что LSD может противодействовать передаче импульсов через внутрицеребральные синапсы. Было доказано, что после малых доз LSD ускорялись первичная слуховая или зрительная реакция в коре неанестезированной кошки. Синаптическое ускорение влечет также за собой заметное изменение в восстановительном цикле возбудимости. Повышение дозы LSD ведет к подавлению вызванной слуховой реакции, тогда как ускорение первичной зрительной реакции сохраняется (15). В отличие от специфической афферентной системы, таламические реакции ингибируются малыми дозами LSD. Возбуждающие эффекты LSD на специфические афферентные системы и ингибирующее действие на неспецифические кортико-кортикальные системы приписывались различному воздействию LSD на синапсы аксосоматические и аксодендритные (16). Эти факты соответствуют и отчасти могут служить объяснением другим фактам, свидетельствующим об ингибирующем эффекте LSD на транскаллозную передачу в оптической коре кошек (36, 37) и о подавлении синаптической трансмиссии в латерально-геникулярной системе зрительного тракта кошки (19, 20).

В ряде электроэнцефалографических исследований на кошках и кроликах после введения LSD наблюдалось уплощение корковых потенциалов и кривой возбуждения. LSD облегчает электроэнцефалографические ответы и реакцию пробуждения (4, 6, 14, 29).

Не вдаваясь в дальнейшее рассмотрение литературных данных о LSD, можно сказать, что электрофизиологи-

ский метод доставил много интересного материала. Часть его была получена лишь путем применения больших количеств этого препарата; некоторые же данные не являются специфическими для LSD, поскольку действие других средств оказалось таким же. Указание на неодинаковое действие LSD в отношении различных синапсов с разными функциями в центральной нервной системе является бесспорно важным обстоятельством. Поскольку, однако, изменения в корковых потенциалах или сдвиги в электроэнцефалографических показателях не могут быть пока приурочены к различным состояниям сознания, поведения или психическим функциям, приходится признать, что нам еще далеко до понимания механизмов эффекта LSD с точки зрения воздействия препарата на нейронные и синаптические структуры.

4. Влияние LSD на центральную нервную систему, измеряемое изменениями в поведении или в характере вегетативных функций. Воздействие LSD на поведение животных широко изучалось у различных видов животных. Во всех этих экспериментах применялись большие (по сравнению с теми, которые назначаются людям) дозы LSD. В большинстве случаев LSD вызывает главным образом симптомы настороженности, возбуждения, злобности или страха. Еще более высокие дозы вызывают у кошек, собак и обезьян мышечную слабость и атаксию, у некоторых рыб — замедление движений, у крыс же ослабляют условные рефлексы (9, 18, 42, 53). Чтобы поставить эти наблюдения в связь с характерным галлюциногенным действием LSD на человека, нужно расширить наши исследования в области психологии животных.

Мы уже не раз высказывались по поводу того, что некоторые эффекты LSD в экспериментах на животных достигаются лишь при дозах, значительно превышающих те, которые применяются у человека. В связи с этим следует отметить, что некоторые характерные для LSD вегетативные эффекты могут быть получены у животных с помощью таких же небольших доз. Так, например, значительное повышение температуры тела у кролика наблюдается после введения всего лишь 0,5 μ г препарата на 1 кг веса. Малые дозы LSD вызывают также у кроликов мидриаз, гипогликемию, пилоэрекцию, тахикардию и тахипноэ. Все эти эффекты у кроликов указывают на то, что препарат об-

ладает особым симпатомиметическим действием, центральное происхождение которого доказывается ингибирующим эффектом снотворных средств, агентов, блокирующих ганглионарные и адренергические функции, а также децеребрацией (30, 33, 40, 43). LSD вызывает также мидриаз и двигательное возбуждение у мышей. В ряде тестов LSD может усиливать действие эпинефрина, норэпинефрина и амфетамина. Он вызывает также легкое сокращение мигательной перепонки и вследствие центральной стимуляции повышает давление крови. Все эти данные говорят о том, что преобладающим синдромом действия LSD является центрально-симпатическая стимуляция. Однако в некоторых случаях LSD вызывает явно тормозящие эффекты, которые могут быть приписаны отчасти симпатической ингибции, отчасти же парасимпатической стимуляции. Посредством LSD у крыс и мышей может быть усилено снотворное действие барбитуратов. Относительно малые дозы препарата снижают у крыс температуру тела и потребление кислорода, тогда как очень большие дозы вызывают у них повышение температуры. У анестезированной кошки LSD понижает давление крови, угнетает сердечную деятельность, дыхание, а также ответ на двустороннее сдавление сонных артерий. В нескольких тестах *in vitro* и *in vivo* был отмечен легкий адренолитический эффект.

Таким образом, изучая эти вегетативные эффекты, можно было выявить двойственный характер действия: наряду с преобладающей центрально-симпатической стимуляцией отмечалось незначительное центральное и периферическое торможение.

Выводы. Результаты биохимического изучения влияния LSD на обменные и ферментные процессы пока еще не дают оснований для построения гипотезы о галлюциногенном эффекте этого препарата. Все большее количество наблюдений приводит к убеждению, что периферический антисеротониновый эффект LSD не связан со специфическим центральным действием. Однако все же не исключено, что LSD тормозит внутри центральной системы метаболизм симпатических аминов или 5-HT.

Несмотря на то что LSD очень быстро исчезает из головного мозга, было установлено, что в дозах, равных галлюциногенной дозе для человека или превышающих ее до 20 раз, LSD вызывает у животных характерные влия-

ния на симпатическую и парасимпатическую системы. В обоих случаях торможение и стимуляция. В ряде случаев можно построить гипотезу о том, что центральная нервная система, центры ствола головного мозга, которые поддерживают равновесие, которые...

ЛИТЕРАТУРА

1. Axelrod J., Brattle, 1956, 178, 14.
2. Bhattacharya, 1956, 103, 357-369.
3. Boyd E. S., Rode, 1956, 103, 357-369.
4. Bradley P. B., International Physiol. 123; 992-993.
5. Brodie B. A., 1956, 103, 357-369.
6. Buscaino G. A., 1956, 103, 357-369.
7. Cahn J., George, 1956, 103, 357-369.
8. Cahn J., Pierre, 1956, 103, 357-369.
9. Cerletti A., Ne, 1956, 103, 357-369.
10. Cerletti A., 20th International, 1956, 103, 357-369.
11. Cerletti A., 1956, 103, 357-369.
12. Clark L. C., et, 1956, 103, 357-369.
13. Delay J., Lher, 1956, 103, 357-369.
14. Delay J., Lher, 1956, 103, 357-369.
15. Purpura D. P., 1956, 103, 357-369.
16. Purpura D. P., 1956, 103, 357-369.
17. Evans L. T., Ge, 1956, 103, 357-369.
18. Evans L. T., Ge, 1956, 103, 357-369.

ния на синаптическую передачу внутри центральной нервной системы и на различные вегетативные функции. В обоих случаях видно двойственное действие LSD: ускорение и стимуляция одних систем, легкая депрессия или торможение других. В этом отношении следует подчеркнуть аналогию между LSD и фармакологическим и клиническим действием морфина. На основе этих данных можно было построить гипотезу о том, что бивалентные и частично противоположные друг другу эффекты LSD на центральную нервную систему и особенно на вегетативные центры ствола головного мозга вызывают такое нарушение равновесия, которое приводит к психозу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Axelrod J., Brady R. O., Witkop B. a. Everts E. V. *Nature*, 1956, 178, 143—144.
2. Bhattacharya B. K. *Arch. Int. Pharmacodyn. Thérap.*, 1955, 103, 357—369.
3. Boyd E. S., Rothlin E., Bonner J. E., Slater I. H. a. Hodge H. C. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1955, 122, 470—471.
4. Bradley P. B. a. Key B. J. *Abstracts of Communications. 20th International Physiological Congress*, 1956, 124—125.
5. Brodie B. A., Shore P. A. a. Pletscher A. *Science*, 1956, 123, 992—993.
6. Buscaino G. A. a. Frongia N. *Acta Neurol.*, 1953, 8, 641—695.
7. Cahn J., Georges G. et Pierre R. *C. R. Soc. Biol.*, 1956, 150, 162—164.
8. Cahn J., Pierre R. et Georges G. *C. R. Soc. Biol.*, 1956, 150, 290—292.
9. Cerletti A. *Neuropharmacology*, 1956, 9—84.
10. Cerletti A. a. Doepfner W. *Abstracts of Communications, 20th International Physiological Congress*, 1956, p. 165.
11. Cerletti A. a. Konzett H. *Arch. exp. Pathol.*, 1956, 228, 146—148.
12. Cerletti A. et Rothlin E. *Nature*, 1955, 176, 785—786.
13. Clark L. C., Fox R. P., Benington F. a. Morin R. *Fed. Proc.*, 1954, 13, 27.
14. Delay J., Lhermitte F., Verdeaux G. et Verdeaux J. *Rev. neurol.*, 1952, 86, 81—88.
15. Purpura D. P. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1956, 75, 122—131.
16. Purpura D. P. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1956, 75, 132—143.
17. Erspamer V. *Rendic. sc. farmital.*, 1954, 1, 1.
18. Evans L. T., Geronimus L. H., Kornetsky G. et Abramson H. A. *Science*, 1956, 123, 26.

19. E v a r t s E. V. Lysergic acid diethylamide and mescaline in experi-
mental psychiatry, 1956, pp. 55—56.
20. E v a r t s E. V., L a n d a u W., F r e y g a n g W. a. M a r-
s h a l l W. H. Am. J. Physiol., 1955, 182, 594—598.
21. G a d d u m J. H. J. Physiol., 1953, 121, 15.
22. G a d d u m J. H. a. H a m e e d K. A. Brit. J. Pharmacol., 1954, 9,
240.
23. G a d d u m J. H. a. V o g t M. Brit. J. Pharmacol., 1956, 11,
175—179.
24. G e r o n i m u s L. H., A b r a m s o n H. A., I n g r a h a m L. J.,
S k l a r o v s k y B. Ann. Rep. Biol., Lab., 1954, 1955, p. 36.
25. G i n z e l K. H. a. K o t t e g o d a S. R. Quart. J. Exp. Physiol.,
1953, 28, 225—231.
26. G o l d e n b e r g H. a. G o l d e n b e r g V. J. Hillside Hosp., 1956,
5, 246—257.
27. H a l e y T. J. a. R u t s c h m a n n J. Experientia, 1957, 13, 199—200.
28. H e r x h e i m e r H. Arch. Int. Pharmacodyn. Thérap., 1956, 106,
371—380.
29. H i m w i c h H. E. Lysergic Acid Diethylamide and Mescaline
in Experimental Psychiatry, 1956, p. 19—27.
30. H o r i t a A. a. D i l l e J. M. Science, 1954, 120, 1100—1101.
31. J a r v i k M. E., A b r a m s o n H. A. a. H i r s c h M. W. J. Abnorm.
and Soc. Psychol., 1955, 51, 675—682.
32. K o n z e t t H. Brit. J. Pharmacol. Chemother., 1956, 11, 289—194.
33. K o n z e t t H. Abstracts of Communications, 20th International
Physiological Congress, 1956, pp. 518—519.
34. L a n z U., C e r l e t t i A. a. R o t h l i n E. Helv. Physiol. Acta,
1955, 13, 207—216.
35. L e w i s J. L. a. M c I l w a i n H. Biochem. J., 1954, 57, 680—684.
36. M a r r a z z i A. S. a. H a r t E. R. J. Nerv. Dis., 1955, 122, 453—457.
37. M a r r a z z i A. S. a. H a r t E. R. Science, 1955, 121, 365—367.
38. M a y e r - G r o s s W., M c A d a m W. a. W a l k e r J. W. J. Ment.
Sci., 1953, 99, 804—808.
39. M e i e r R., T r i p o d J. a. W i r z E. Arch. Int. Pharmacodyn.
Therap., 1957, 109, 55—57.
40. N e u h o l d K., T a e s c h l e r M. a. C e r l e t t i A. Helv. Physiol.
Acta, 1957, 15, 1—7.
41. R o t h l i n E., C a r p i A. a. C e r l e t t i A. XVI Congress Soc.
Ital. Cardiol., 1954, 379.
42. R o t h l i n E. a. C e r l e t t i A. Helv. Physiol. Acta, 1952, 10,
319—327.
43. R o t h l i n E., C e r l e t t i A., K o n z e t t H., S c h a l c h W. R. a.
T a e s c h l e r M. Experientia, 1956, 12, 154—155.
44. S a c c h i U., B o n a m i n i E., D o l c e G. a. G a r e l l o L. Boll.
Soc. Ital. biol. sper., 1955, 31, 665—667.
45. S a v i n i E. C. Brit. J. Pharmacol., 1956, 11, 313—317.
46. S h o r e P. A., S i l v e r S. L. et B r o d i e B. B. Science, 1955, 122,
284—285.
47. S h o r e P. A., S i l v e r S. L. a. B r o d i e B. B. Experientia, 1955,
11, 272—273.
48. S o k o l o f f L., P e r l i n S., K o r n e t s k y C. a. K e t y S. S. Fed.
Proc., 1956, 15, 174.
49. S t o l l A., R o t h l i n E., R u t s c h m a n n J. a. S c h a l c h W. R.
Experientia, 1955, 11, 396—397.

50. Taeschler M.
Physiological
51. Thompson R.
Pharmacol. 1955.
52. Tonini G. Boll.
53. Winter C. A. a.
1956, 92, 285—289.
54. Woolley D. W. a.
228—231.
55. Zehnder K. a. C.
264.

50. Taeschler M. Abstracts of Communications, 20th International Physiological Congress, 1956, 873—874.
51. Thompson R. H. S., Tickner A. a. Webster G. R. Brit J. Pharmacol., 1955, 10, 61—65.
52. Tonini G. Boll. Soc. ital. biol. sper., 1955, 31, 768—771.
53. Winter C. A. a. Flataker L. Proc. Soc. Exp. Biol., Med., 1956, 92, 285—289.
54. Woolley D. W. a. Shaw E. A. Proc. Nat. Acad. Sci., 1954, 40, 228—231.
55. Zehnder K. a. Cerletti A. Helv. Physiol. Acta, 1956, 14, 264.

II. ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ АСПЕКТ ЛИЗЕРГИНОВОГО ПСИХОЗА

Max Rinkel

Открытие психологических эффектов LSD. Психологические эффекты LSD были случайно открыты в 1943 г. в лабораториях Sandoz химиком А. Hofmann (10). 16 апреля 1943 г., работая в своей лаборатории над изготовлением амидных дериватов лизергиновой кислоты, он ощутил головокружение и странное чувство беспокойства. Находившиеся в непосредственной близости от него предметы и сотрудники лаборатории стали восприниматься им в каком-то оптически искаженном виде. В полусонном состоянии он ушел из лаборатории и направился домой, чтобы прилечь. Закрыв глаза, он стал видеть фантастические образы необыкновенной пластичности и калейдоскопической красочности. Через 2 часа это состояние стало постепенно проходить. В этот день Hofmann изготовил диэтиламид α -лизергиновой кислоты (LSD-25), и ему удалось впервые кристаллизовать это вещество в форме растворимого в воде тартрата. Появившиеся у него симптомы он с полным основанием приписал действию лизергиновой кислоты, но установить, каким путем она проникла в его организм — путем соприкосновения или через дыхание, он не мог. Было ясно лишь то, что уже следы ее вызвали интоксикацию, что впоследствии и было подтверждено методическими экспериментами.

Факт открытия вещества с такими свойствами сам по себе не представлял бы особого интереса, поскольку и до открытия LSD была известна целая группа так называемых фантастиков, обладающих аналогичным действием на психику (к ним относятся прежде всего мескалин). Внимание ученых привлекло главным образом то обстоятельство, что одних лишь следов этого вещества было достаточно для того, чтобы вызвать глубокие психические измене-

ния. Это было ново, и открытие Hofmann было подтверждено сначала Stoll (25), а затем и рядом других исследователей.

LSD как орудие экспериментальной психиатрии. Признав важность LSD как средства экспериментально-психиатрических исследований, мы в 1949 г. применили его в США и, по предложению д-ра Harry C. Solomon, составили в Бостонской психиатрической больнице (которая является Центром охраны психического здоровья штата Массачусетс) план экспериментальных исследований (5, 7, 14—22, 26).

Было уже установлено, что те ничтожные следы, которых достаточно для того, чтобы вызвать патологические психические состояния, сравнительно безопасны, что действие их кратковременно и что никаких серьезных последствий они не дают. Из литературы было также известно, что многие из этих психических состояний сходны с симптомами эндогенных психозов. Это давало возможность экспериментального воспроизведения тех психических явлений, которые наблюдаются в острых стадиях важнейших психических заболеваний, а это в свою очередь давало надежду на какие-то терапевтические успехи.

Метод и технический процесс. Эксперименты производились на 100 здоровых добровольцах, мужчинах и женщинах, которым LSD вводился орально в дозах около 1 μ г на 1 кг веса (одним — несколько меньше, другим — несколько больше), а также на нескольких больных психозами, в том числе над одной больной, психоз которой продолжался более 20 лет и которая должна была подвергнуться лоботомии. Добровольцы были тщательно отобраны и проверены в отношении присущих им индивидуальных свойств, мотивов их согласия подвергнуться испытаниям, а также физического и психического здоровья. При этом мы стремились избежать излишнего риска и не подвергать испытаниям лиц, находящихся в препсихотических состояниях. После введения LSD добровольцы находились под индивидуальным клиническим наблюдением в палате, освещенной дневным светом, чтобы были исключены сенсорные ограничения, связанные с затемнением. Затем д-р Hyde и его помощники приступили к социологическому обследованию поведения здоровых испытуемых в кругу психических больных, находившихся на излечении в этой

больнице (10, 23). Неврологические симптомы регистрировались по мере их появления; автономная нервная система регулярно исследовалась фармакологическими методами и с помощью полиграфа, а речь записывалась с помощью звукозаписывающих аппаратов.

Психические явления. Вызванные LSD психические симптомы в общем были сходны с теми, которые наблюдаются в острых и беспокойных стадиях шизофрении. Особенно были заметны диссоциация мыслительных процессов, неадекватность аффектов и элементы кататонии.

Один из добровольцев, получивший в ясное зимнее утро 1 μ г LSD на 1 кг веса, заявил, что идет снег, а затем заговорил об уборке снега, которая была серьезным вопросом для города и для района нашей больницы в особенности. После этого он стал говорить о пожарной команде, что явилось понятной ассоциацией идей ввиду трудности доставлять пожарные машины через занесенные снегом улицы, а затем, уже вне всяких ассоциативных связей, перешел к рассуждениям о японском парламенте и к другим вопросам, не имеющим ничего общего между собой, и ни разу уже не возвращался к первоначальному замечанию о снеге. В течение всего эксперимента наблюдаемый неадекватно улыбался или смеялся бессмысленным смехом. Когда после окончания эксперимента его попросили рассказать о своих переживаниях и чувствах, он сказал, что мысли как-то наплывали на него, и он был вынужден смеяться, хотя не видел в них ничего смешного.

Другие испытуемые, не страдавшие психозом, испытывали явления деперсонализации и притом не только в отношении себя, своего собственного тела, но и в отношении других лиц и окружающих предметов. Одна женщина заявила, что у нее пропала нога от бедра до ступни. Другие видели окружающих их людей в искаженном виде, увеличенном или уменьшенном, с деформированными линиями, а предметы покосившимися или неполными.

Специально занявшись изучением довольно обычного симптома враждебности, д-р Hyde и его группа (10) установили, что под влиянием LSD аффективные отношения извращаются в тех случаях, когда они связаны с просьбой или угрозой. Враждебность приводит к отрицательным оценкам объектов («дьявольская рожа», «плоская физиономия», «молодая женщина с видом столетней старухи»),

а благосклонность, наоборот, — к переоценке («большой, настоящая Гибралтарская скала», «мягкий и теплый», «пышущий юностью и здоровьем»).

Поведение под влиянием LSD обычно изменено. Исследование, проведенное нашим социологом К. Morimoto (16), показало, что социально-психологические изменения в поведении напоминают в общем таковые у психически больных.

Больная, которой предстояло подвергнуться лоботомии, была исследована до и после применения LSD, а также до и спустя 6 недель после операции, которая дала значительное улучшение. Однако, когда препарат был введен после лоботомии, больная вернулась в прежнее состояние психоза, но спустя 4 часа после начала эксперимента вышла из психотического состояния.

Другие расстройства под влиянием LSD касались зрительных, вкусовых, слуховых и осязательных восприятий. Наиболее часты были нарушения зрительные. Обманы чувств носили преимущественно характер иллюзий (термостат на стене принимался за распятие, шум пишущей машинки — за симфоническую музыку). В отличие от того, что сообщил вначале Hofmann, никто не испытывал ощущений чего-то необычайно прекрасного. Рисунки одного известного американского художника, который надеялся найти в LSD источник каких-то новых вдохновений, показали лишь возрастающую дезорганизацию восприятий. Вообще же галлюцинации и обманы чувств были не очень часты, в них никогда не было ничего ни необыкновенно прекрасного, ни устрашающего.

Очень часто отмечалось чувство нереальности, хотя испытуемые и признавали ценность реального. Введение LSD одной женщине, которую ежедневные многократные приступы потери чувства реальности делали совершенным инвалидом, ни разу не усилило и ни в чем не изменило этого ее состояния. С помощью электроэнцефалограммы у нее был обнаружен очаг в височной доле; полюс последней был хирургически удален, вслед за чем состояние больной улучшилось. Спустя несколько недель после излечения эксперименты с LSD были повторены, однако первоначальное чувство нереальности у нее уже не возобновилось.

Интеллектуальные функции под влиянием LSD никогда не нарушались, и испытуемые всегда признавали все, что

они делали. Не нарушалась у них и память, и каждый из них мог по окончании эксперимента письменно изложить все, что он перенес и пережил.

Сознание, которое при экзогенных синдромах всегда затуманено, а при шизофрении никогда или редко, не было нарушено и при приеме LSD. Наши испытуемые прекрасно ориентировались во времени, в пространстве, в собственной личности и ясно разбирались в ходе эксперимента.

Восприятие времени, однако, во многих случаях было нарушено: время казалось то ускоренным, то замедленным.

Автономная нервная система. Нарушение функций автономной нервной системы наблюдалось у всех испытуемых. Оно проявлялось в субъективных ощущениях (например, в ощущении металлического вкуса, парестезиях), объективно же удостоверялось фармакологическими методами и записывалось полиграфом. Наиболее существенны два наблюдения: во-первых, расстройства автономной нервной системы всегда предшествовали психические явления и, во-вторых, они указывали на преобладание адренергической системы.

Обсуждение. LSD вызывает у здоровых людей психические изменения психотической интенсивности. Утверждения некоторых исследователей, будто LSD вызывает шизофрению, являются в значительной степени результатом небрежного словоупотребления, ибо шизофрению LSD не вызывает. Здесь имеются, правда, важные сходные черты, но говорить о тождестве пока нет никаких оснований. Дальнейшие исследования обнаружат, вероятно, и различия между психическими изменениями под влиянием LSD и явлениями шизофрении. Stoll (25) и др. утверждали, что LSD вызывает состояние интоксикации (Rauschzustand) типа экзогенных реакций Bonhoeffer. Последний впервые описал экзогенный реактивный синдром как психиатрическую единицу, указав на постоянное наличие при этом помрачения сознания и дезориентации, и с тех пор роль этих явлений как патогномичных симптомов пользуется всеобщим признанием. Однако у наших испытуемых этих симптомов не было, как не было и амнезии. Stoll, проделав 49 экспериментов на 16 здоровых и 6 больных шизофренией, заявляет, что при дозах, равных тем, которые использовали мы, «сознание никогда серьезно не нарушалось». В 3 случаях нарушения вообще не было заметно, в 9 случаях оно было чуть заметно, и лишь в од-

ном случае имелось действительно изменение сознания («словно в тумане»). В этом единственном случае, когда введено было всего 20 γ LSD, наблюдалась заметная спутанность и неадекватность. Stoll констатировал также, что ориентация не нарушалась, но в указанном случае были изменены восприятия.

Эти наблюдения свидетельствуют о различиях между интоксикацией LSD и главными симптомами реакций экзогенного типа и тем самым выдвигают как терминологический, так и философский вопрос. Мыслимо ли, чтобы какое-нибудь эндогенное вещество, введенное другому индивидууму, вызывало в нем, в силу одного лишь факта инъекции, экзогенный эффект? Лизергиновый психоз именуется экзогенным прежде всего потому, что данное вещество вводится извне; если бы даже LSD был таким же эндогенным веществом, как адренохром, адренолютин или тараксеин, возникающий в результате его введения психоз, согласно общепринятому словоупотреблению, все равно стал бы именоваться экзогенным. С этой точки зрения необходимо пересмотреть наши теоретические взгляды и уточнить номенклатуру. Mayer-Gross (см. его статью ниже) также полагает, что вся концепция Bonhoeffer о реакциях экзогенного типа нуждается в пересмотре. Это особенно важно в свете экспериментов, изучающих те или иные сенсорные ощущения и показывающих, что патологический психический синдром, сходный с лизергиновым или мескалиновым, может быть получен путем исключения внешних стимулов (6).

Возникает вопрос, с помощью какого механизма LSD вызывает психические изменения? Фармакология LSD, столь тщательно разработанная лабораторией Sandoz и другими научными учреждениями, не приводит нас к решению этого вопроса, за исключением, может быть, экспериментов с радиоактивными LSD, которые позволили установить распределение LSD в организме животных. Оказалось, что у мышей или крыс LSD в наибольших количествах накапливается в кишечнике, печени и почках, а в наименьших — в головном мозгу (4, 24). Исходя из показателей накопления в головном мозгу кошки LSD, введенного в количестве 1 мг на 1 кг веса тела, Axelrod (1) высчитал, что концентрация LSD в головном мозгу человека (при дозе 1 μ г на 1 кг) составляет 0,0005 μ г на 1 г мозговой ткани.

Спрашивается, может ли LSD вызывать психические эффекты непосредственным воздействием на мозг? Block (2, 3) сообщил, что психические эффекты мескалина у человека выступают минут через 30 после его введения, т. е. спустя такое время, когда в головном мозгу животных не остается и следов этого вещества. На основе целого ряда экспериментов *in vitro* и на животных он показал, что в печени мескалин превращается в новое, связанное с белком соединение и что реакция продолжается около 30 минут. Из этого он заключил, что этим соединением и обуславливаются указанные психические явления.

По аналогии с мескалином можно предположить, что механизм действия LSD также является непрямым. Здесь возможно взаимодействие с какой-либо энзимной системой, приводящее к образованию метаболитов, которые в свою очередь и вызывают известные психические эффекты. На это указывают и изменение функции автономной нервной системы и тот факт, что нарушениям последней всегда предшествуют психические симптомы. Клинические и фармакологические наблюдения показали, что LSD влияет на адренергическую систему, активность которой становится преобладающей. Это в свою очередь привело к предположению, что лизергиновый психоз связан с расстройством адреналинового цикла и что психический эффект LSD осуществляется через посредство метаболитов адреналина. Хотя экспериментальных доказательств этого пока нет, Hoffer, Osmond и Smythies (8, 9, 13) сообщили, что адренохром и адренолютин, т. е. метаболиты адреналина, обладают психотогенными свойствами.

Иначе объясняет действие LSD Arnold, утверждающий, что LSD действует особым образом на таламо-комиссуральную систему (см. его сообщение в настоящей книге) и Marrazzi (11), показавший на животных, что LSD тормозит синаптическую передачу, в связи с чем, по его мнению, и возникают такие явления, как галлюцинации.

Ставился вопрос, следует ли называть вызываемое LSD психическое состояние психозом, в частности «модельным психозом»? Мы думаем, что любое психическое расстройство, характеризующееся глубокими психическими нарушениями и аномалиями поведения, должно именоваться психозом независимо от его происхождения и причины: неизвестной эндогенной или известной экзогенной. LSD и мескалин являются неспецифическими агентами, вызы-

вающим психическое состояние. Как известно, метод вытеснения. Ценность LSD в психиатрии состоит в том, что с помощью этого вещества вызывают психотическое состояние.

На основании всех этих фактов теория о том, что психозы обусловлены изменениями в различных структурах мозга, имеет определенный характер этого метода. Целый ряд конкретных

ЛИТЕРАТУРА

1. Axelrod J., Brady R. J. *New York Acad. Sci.*, 1952, 5, 107.
2. Block W. *Angewandte Psychiatrie*, 1952, 1, 1.
3. Block W. и Block K. *Psychiatr. Quart.*, 1952, 26, 33—53.
4. Boyd E. S., Rothlin E. *Psychiatr. Quart.*, 1952, 26, 33—53.
5. De Shon H. J., Rinkel M. J. *Psychiatr. Quart.*, 1952, 26, 33—53.
6. Freedman H. *Report on progress at the Massachusetts Psychiatric Hospital*, 1955, 73, 100.
7. Hoagland H., Rinkel M. J. *Psychiatr. Quart.*, 1955, 73, 100.
8. Hoffer A., Osmond D. *Psychiatr. Quart.*, 1955, 73, 100.
9. Hoffer A., Osmond D. *Psychiatr. Quart.*, 1955, 73, 100.
10. Hoimann A., Sandoz F. *Psychiatr. Quart.*, 1955, 73, 100.
11. Hyde R. W., von Mecklenburg C. *Psychiatr. Quart.*, 1955, 73, 100.
12. Marrazzi A. S. *Psychiatr. Quart.*, 1955, 73, 100.
13. Osmond D., Smythies J. *Psychiatr. Quart.*, 1955, 73, 100.
14. Rinkel M. J., de Shon H. J. *Psychiatr. Quart.*, 1955, 73, 100.
15. Rinkel M. J., Hyde R. W. *Psychiatr. Quart.*, 1955, 73, 100.
16. Rinkel M. J., Hyde R. W. *Psychiatr. Quart.*, 1955, 73, 100.

вающими психопатологические симптомы; психотические состояния, как известно, могут вызываться иным путем: методом выключения сенсорных раздражений.

Ценность LSD с точки зрения экспериментальной психиатрии состоит в том, что совершенно ничтожные количества этого вещества быстро и лишь на ограниченное время вызывают психотическое состояние, легко поддающееся исследованию.

На основании всех этих исследований и возникла общая теория о том, что эндогенные «функциональные» психозы обусловлены химическим механизмом. Ведущиеся в различных странах изыскания стремятся выяснить точный характер этого механизма и уже привели к созданию целого ряда конкретных теоретических концепций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Axelrod J., Brady R. O., Witkop B. a. Everts E. V. Ann. New York Acad. Sci., 1956—1957, 66, 435—444.
2. Block W. Angewandte Chemie, 1953, 65, 241—242.
3. Block W. u. Block K. Angewandte Chemie, 1952, 64, 166—167.
4. Boyd E. S., Rothlin E., Bonner J. F., Slater I. H., Hodgson H. C. J. Pharm. Exp. Therap., 1955, 113, 6—7.
5. De Shon H. J., Rinkel M. a. Solomon H. C. Psychiat. Quart., 1952, 26, 33—53.
6. Freedman H. Report at a Staff Conference about experiments in progress at the Massachusetts Mental Health Center.
7. Hoagland H., Rinkel M. a. Hyde R. W. Arch. Neurol. Psychiatr., 1955, 73, 100—109.
8. Hoffer A., Osmond M. a. Smythies J. J. Ment. Sci., 1954, 100, 29—45.
9. Hoffer A. a. Kenyon M. Arch. Neurol. Psychiatr., 1957, 77, 437—438.
10. Hofmann A. Sandoz Excerpta, 1955, 1, 2.
11. Hyde R. W., von Mering O. a. Morimoto K. J. Nerv. Ment. Dis., 1953, 118, 266—268.
12. Marrazzi A. S. a. Hart E. R. J. Nerv. Ment. Dis., 1955, 122, 453—457.
13. Osmond H. a. Smythies J. J. Ment. Sci., 1952, 98, 309—315.
14. Rinkel M. J. Clin. Exp. Psychopath., 1951, 12, 42.
15. Rinkel M., de Shon H. J., Hyde R. W. a. Solomon H. C. Am. J. Psychiat., 1952, 108, 572—578.
16. Rinkel M., Hyde R. W., Solomon H. C. a. Hoagland H. Am. J. Psychiat., 1955, 111, 881—895.

17. Rinkel M., Hyde R. W. a. Solomon H. C. Dis. Nerv. Syst., 1954, 15, 259—264.
18. Rinkel M., Hyde R. W. a. Solomon H. C. Dis. Nerv. Syst., 1955, 16, 229—232.
19. Rinkel M. Lysergic acid diethylamide and mescaline in experimental psychiatry, 1956, 13—18.
20. Rinkel M. Neuropharmacology, 1956, 235—258.
21. Rinkel M. J. Nerv. Ment. Dis., 1957, 125, 424—427.
22. Rinkel M. a. Solomon H. C. J. Clin. Exp. Psychopath. and Quart. of Psychiat. and Neurol., 1957, 18, 323—334.
23. Salvatore S. a. Hyde R. W. Arch. Neurol. Psychiat., 1956, 76, 50—59.
24. Stoll A., Rothlin E., Ruschmann J. a. Schalch W. R. Experientia, 1955, 11, 396—397.
25. Stoll W. A. Schweiz. Arch. f. Neurol. u. Psychiat., 1947, 60, 279—323.
26. Von Mering O., Morimoto K., Hyde R. W. a. Rinkel M. Exp. psychopath., 1957, 66—77.

III. ДИЭТИЛА
И БЛИЗ

Albert Hofm

Связь между
ложением и по
времени открытия в
ских эффектов диэт
психику человека (3)
проблемой связи хи
с его фармакологиче

В последние годы
новой кислоты, обще
спорыньи (3) компо
этого соединения (6)
теперь не только стр
ное расположение от
гиновой кислоты, та
новой кислоты (LSD)
расположение замест
мулах на стр. 80.

Чтобы наглядно
ческой структурой LS
ческими эффектами,
дующими тремя спос
группе, б) замещения
ванием в пространств

Варьируя
тическое варьирован
привело к синтезу бо
кологические и клини
соединений, в число
ные с весьма
ченны.

III. ДИЭТИЛАМИД ЛИЗЕРГИНОВОЙ КИСЛОТЫ И БЛИЗКИЕ ЕМУ СОЕДИНЕНИЯ

Albert Hofmann

Связь между пространственным расположением и психическими эффектами. Со времени открытия в 1943 г. особенно ясных и специфических эффектов диэтиламида d-лизергиновой кислоты на психику человека (5) мы не переставали интересоваться проблемой связи химической структуры этого вещества с его фармакологическими и психотропными свойствами.

В последние годы после выяснения структуры лизергиновой кислоты, общего для всех природных алкалоидов спорыньи (3) компонента, была установлена стереохимия этого соединения (6). В результате этого нам известны теперь не только структурные связи, но и пространственное расположение отдельных атомов как в молекуле лизергиновой кислоты, так и в молекуле диэтиламида лизергиновой кислоты (LSD). Структура LSD и пространственное расположение заместителей в молекуле показаны в формулах на стр. 80.

Чтобы наглядно представить отношение между химической структурой LSD и ее фармакологическими и психическими эффектами, мы модифицировали молекулу следующими тремя способами: а) варьированием в амидной группе, б) замещениями в кольцевой системе и в) варьированием в пространственном расположении атомов.

Варьирование в амидной группе. Систематическое варьирование заместителей в амидной группе привело к синтезу большого количества веществ. Фармакологические и клинические исследования этой группы соединений, в число которых входят некоторые производные с весьма интересными свойствами, еще не закончены.

Замещения в кольцевой системе. Водород в положениях 1 и 2 системы лизергиновой кислоты замещался ацетильной или алкильной группами или галоидом.

Некоторые из этих соединений уже прошли клиническое испытание, другие все еще находятся в стадии исследования на человеке и животных.

Варьирование в пространственном расположении атомов. Общеизвестно, что почти все органические соединения, из которых построены растительные и животные организмы, как, например, аминокислоты, углеводы и стероиды, оптически активны, т. е. обладают одним или несколькими асимметрическими атомами углерода, с которыми связаны четыре различных заместителя.

Лизергиновая кислота, метаболит грибка *Claviceps purpurea*, имеет асимметрическую структуру. У молекулы два асимметрических центра: $C_{(5)}$ и $C_{(8)}$. Теоретически возможны четыре стереоизомера. Они синтезированы нами и показаны в формулах I—IV (стр. 80).

Пунктир от асимметрических атомов углерода означает, что заместитель находится позади плоскости листа¹, а сплошная линия — что он впереди этой плоскости. Формула I представляет диэтиламид d-лизергиновой кислоты (строго говоря, LSD следовало бы обозначать d-LSD). Если изменить пространственное расположение замещающих групп у обоих асимметрических атомов углерода, получится диэтиламид l-лизергиновой кислоты (l-LSD). Это (формула II) — зеркальное изображение LSD. Если пространственное расположение замещающих групп в d-LSD изменить только у $C_{(8)}$, то получится соединение, обозначаемое d-изо-LSD (формула III). Если в d-LSD будут изменены только замещающие группы при $C_{(5)}$, то получится соединение l-изо-LSD (формула IV), зеркальное изображение d-изо-LSD (формула III). LSD обладает естественной конфигурацией лизергиновой кислоты, т. е. имеет то же пространственное расположение, что и остаток лизергиновой кислоты в алкалоидах спорыньи. Что касается d-изо-LSD, то она легко получается из d-LSD путем перегруппировки, тогда как l-лизергиновая кислота, l-изо-ли-

¹ Кольцевая структура лизергиновой кислоты является плоской и лежит, как полагают, в плоскости листа, так что пространственное расположение замещающих групп, описанное в формулах, приближается к действительности.

зергиновая кислота и их диэтиламиды являются синтетическими продуктами, которые могут быть получены лишь путем сложных химических превращений.

Произведенный под наблюдением врача на мне самом и на одном из сотрудников опыт со стереоизомерами LSD показал следующее.

l-LSD в дозах до 500 μ г не вызвал никаких симптомов, которые вызываются LSD. Дозы свыше 500 μ г вызывали легкую сонливость¹.

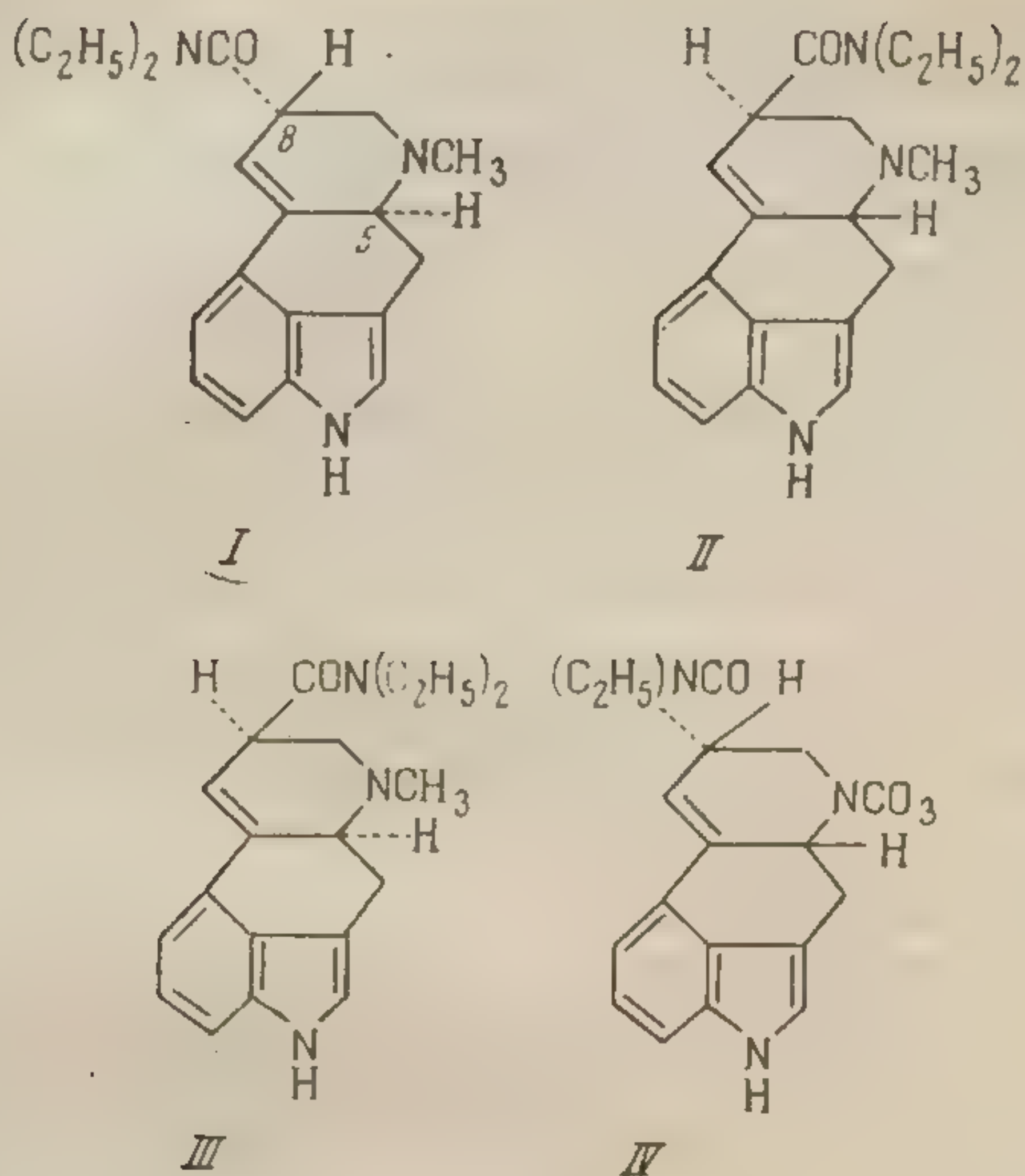
d-изо-LSD в дозах до 250 μ г не вызывал решительно никакого эффекта.

l-изо-LSD в дозах до 500 μ г также не оказывал психического действия, и лишь после введения 500 μ г появлялась легкая тошнота.

Так как оба испытуемых дали до этого весьма заметную реакцию на введение 20 μ г LSD, то, по-видимому, все три стереоизомера LSD по крайней мере раз в 15—30 менее активны, чем диэтиламид d-лизергиновой кислоты. Чтобы установить, имеются ли качественные или количественные различия между этими тремя сравнительно недейственными изомерами, с одной стороны, и d-LSD — с другой, необходимы более широкие опыты на людях с возрастающими дозами. Но и приведенные предварительные данные ясно показывают, что психические эффекты LSD высоко-стереоспецифичны.

Зависимость фармакологического действия от конфигурации асимметрических соединений неоднократно наблюдалась на средствах не только центрального, но и периферического действия. Так, например, ингибирующее действие l-гиосцина на блуждающий нерв и слюнные железы в 16—18 раз сильнее, чем d-гиосцина (1); действие левовращающего адреналина на окончания симпатического нерва в кровеносных сосудах в 12—15 раз сильнее действия правовращающего адреналина (1). По активности центральные эффекты правовращающего дезоксиэфедрина относятся к таким же эффектам левовращающего, как 90 к 16 (4). Установление специфического эффекта изомеров LSD еще раз подтверждает данные о наличии стереоспецифичности.

¹ Впоследствии l-LSD исследовали с точки зрения ее воздействия на психику человека. У здоровых людей, которые заметно реагировали на 25 μ г LSD, дозы в 100 μ г l-LSD никакого эффекта не вызывали.



То обстоятельство, что из четырех возможных изомеров психические эффекты вызывает лишь один стереоизомер и именно тот, который сопутствует натуральной лизергиновой кислоте, быть может, не случайно, а имеет более глубокое биологическое значение. Психические функции человеческого организма, подобно его соматическим функциям, особенно чувствительны к веществам с той конфигурацией, которая свойственна природным соединениям растительного происхождения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cushny A. R. Biological relations of optical isometric substances, 1926, 45—46.
2. Geronimus L. H., Abramson H. A. a. Ingraham L. J. J. Psychol., 1956, 42, 157—168.
3. Glenn A. L. Quart. Rev., 1954, 8, 192—218.
4. Hauschild F. Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie. Leipzig, 1956.
5. Stoll W. A. Schweiz. Arch. Neurol. Psychiatr., 1947, 60, 279—323.
6. Stoll A., Petrzilka T., Rutschmann J., Hofmann A., Gunthard H. H. Helv. Chim. Acta, 1954, 37, 2039—2057.

IV. ПСИХОЗ И
СРЕДСТВА
НА АВТОМ

J. E. Thuiller

Данные новейших исследований, по-видимому, химическую концентрацию доточены в трех главных нарушений путем биологических передатчиков б) изучение новых эффектов заболеваний (нап); в) изучение механизмов психотомпетических средств).

В каждом из этих определенных группой

Группа I

Химические медиаторы

Ацетилхолин

Адреналин и норадреналин

Серотонин

Рассмотрим химическую природу каждой из групп психозов и химическую природу нервной системы и ее роль в психозе и его симптомах

IV. ПСИХОЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА, ВОЗДЕЙСТВУЮЩИЕ НА АВТОНОМНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

J. E. Thuiller

Данные новейших биохимических и фармакологических исследований, по-видимому, все больше подтверждают химическую концепцию психоза. Эти исследования сосредоточены в трех главных областях: а) изучение обменных нарушений путем блокады или изменения активности химических передатчиков автономной нервной системы; б) изучение новых эффективных средств лечения психических заболеваний (например, хлорпромазина и резерпина); в) изучение механизма действия галлюциногенных и психотомиметических средств (например, LSD-25 и мескалина).

В каждом из этих разделов исследование связано с определенной группой химических веществ (см. таблицу).

Группа 1	Группа 2	Группа 3
Химические медиаторы Ацетилхолин Адреналин и норадреналин Серотонин	Терапевтические средства Хлорпромазин Резерпин	Психотомиметические средства LSD-25 Мескалин

Рассмотрим химическую концепцию психоза по отношению каждой из групп этих автономных средств.

Психоз и химические медиаторы автономной нервной системы. Наиболее важный вклад в эту область внесли в США Rinkel и др. (26, 27), а в Канаде Hoffer и его сотрудники (17, 18).

1. Ацетилхолин и психоз. Одну из основных причин шизофрении Hoffer усматривает в повышении парасимпатической активности. Согласно его гипотезе, повышение концентрации ацетилхолина или является причиной шизофренного процесса, или усиливает его (18). Что касается меня, то я не думаю, чтобы ацетилхолин играл столь важную роль. То, что введение ацетилхолина в мозго-

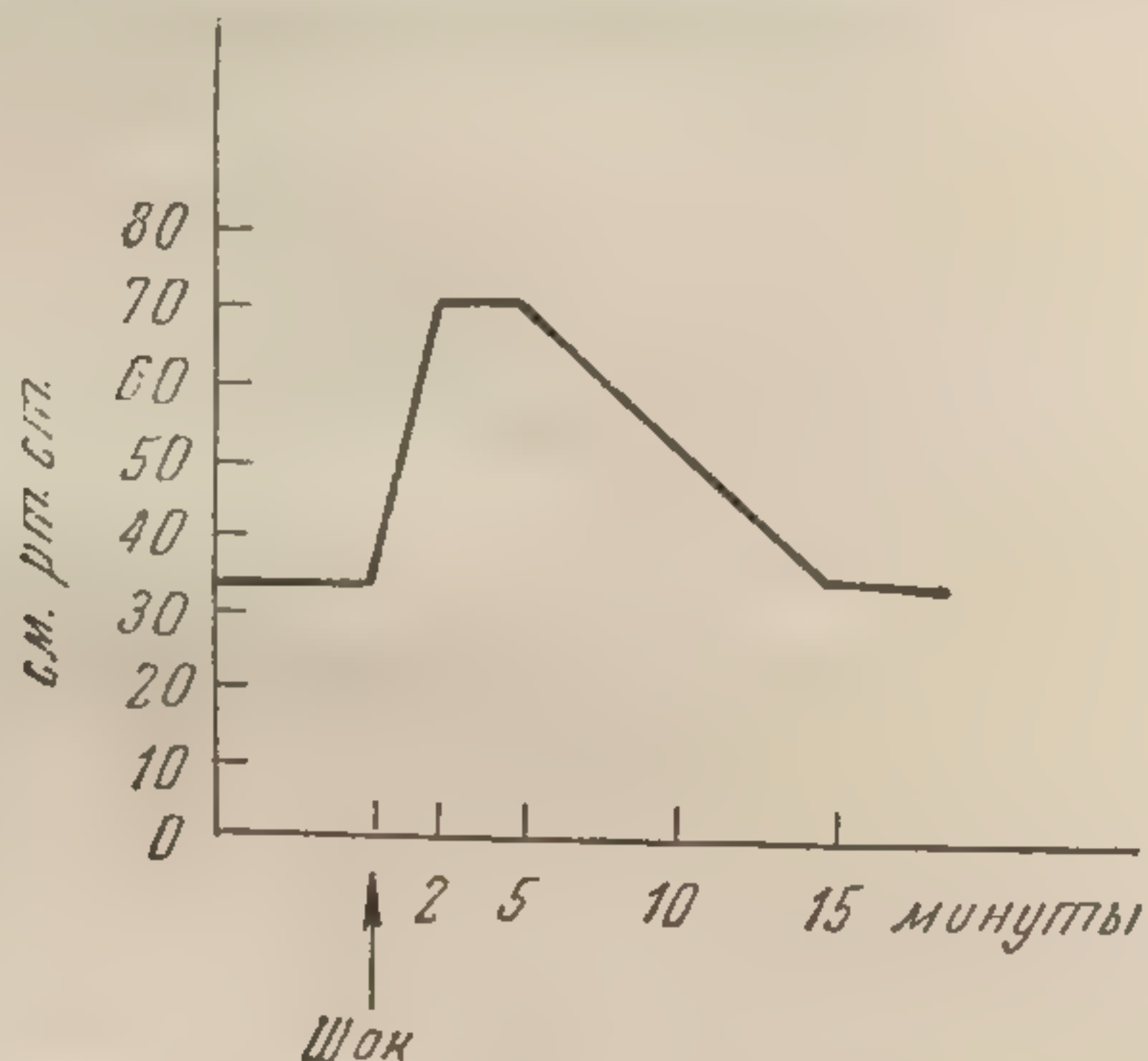


Рис. 1. Капиллярное сопротивление — относительно стабильное у человека — значительно возрастает при электрошоке (около 74%).

вые желудочки вызывает кататонию (12, 14), еще ничего не доказывает, так как при интравентрикулярном введении различных веществ возникают неспецифичные психомоторные реакции. В этих опытах не учтена также физиологическая роль гемато-энцефалического барьера.

Психические изменения, вызываемые такими ингибиторами холинэстеразы, как дифторофосфат (DFP) (12) и LSD-25 (30), еще не подтверждают взгляд Hoffer, так как действие этих веществ связано не только с увеличением количества ацетилхолина в крови, но и зависит от их токсического влияния на энзимные процессы. Уместно также напомнить, что Lindemann (24) с помощью ацетил-β-метилхолина, а затем Pfeiffer с помощью ареколина (25) добивались улучшения состояния психически больных. Мы

полагаем, что адреналин в психозах нет достаточной роли. Адреналин и другие гормоны могут также гипотетически вызывать нарушения, но что образуется такое количество (16). Верно, что адреналин на короткое

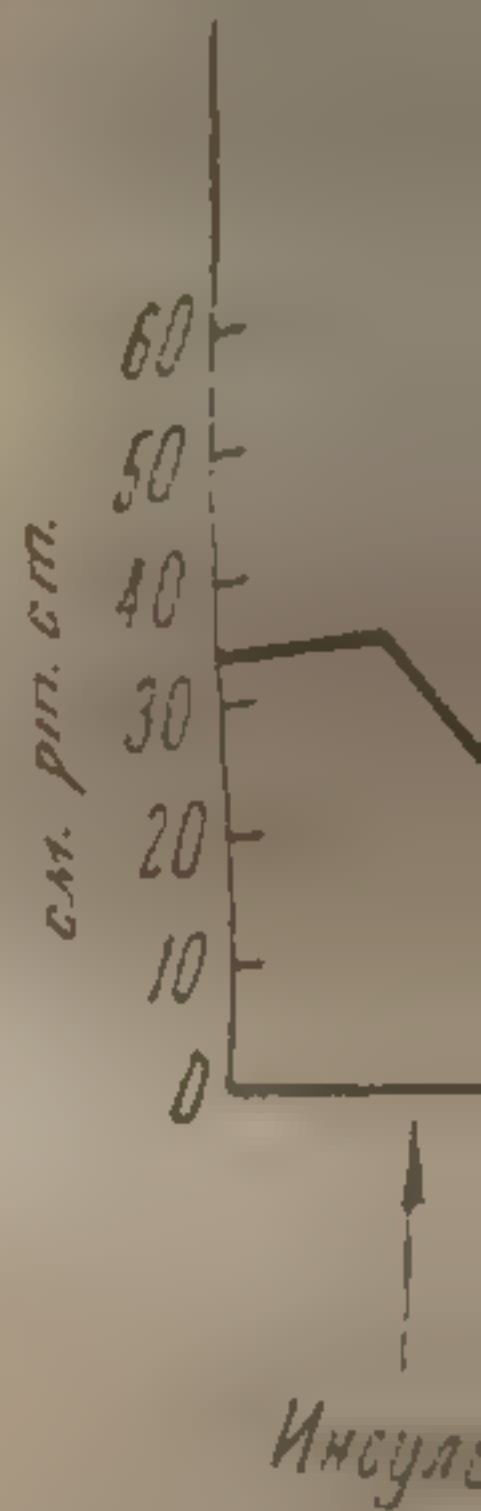


Рис. 2. Капиллярное сопротивление (на 30 минут) и повышается

усиливая тревожное состояние. Эксперименты с адреналином проводили не убедили в свойствах этого вещества. Никакими (20, 21) данными не подтверждается на окисление и метаболитов этого гормона. Интерес для дальнейшего исследования количества этого соединения в крови, его белкового соединения, циркуляции в крови (1, 2), и его обмена (1, 2), и в этой связи уместно напомнить, что адреналин является ингибитором активности при шизофрении.

полагаем, что приписывать ацетилхолину решающую роль в психозах нет достаточных оснований.

2. Адреналин и норадреналин. Hoffer выдвинул также гипотезу (18), что шизофрения может вызываться нарушением окисления адреналина, в результате чего образуются такие вещества, как адренохром и адренолютин (16). Верно, что введенный психически больным адреналин на короткое время утяжеляет картину психоза,

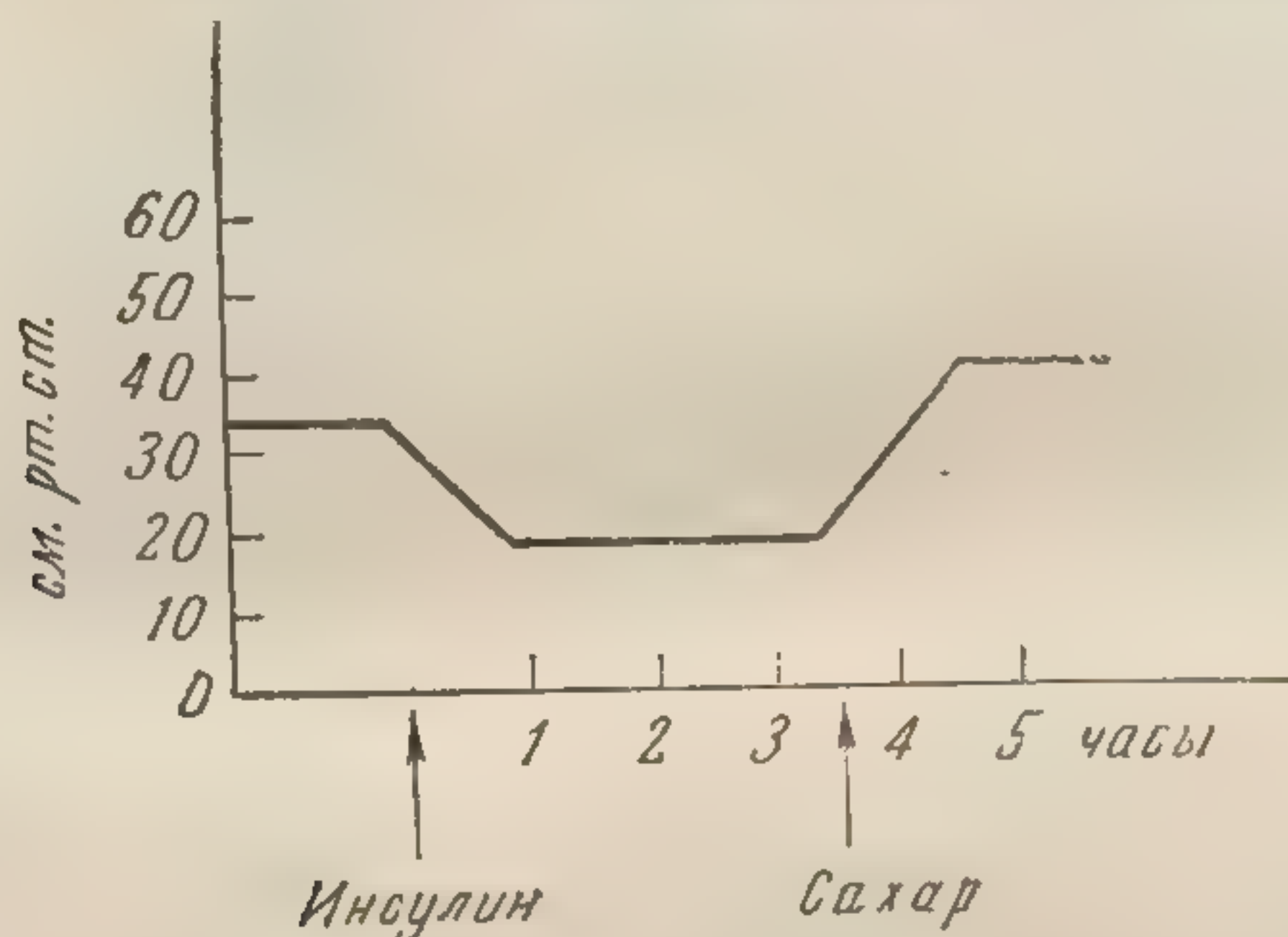


Рис. 2. Капиллярное сопротивление снижается (на 39%) при инсулиновом шоке и повышается после введения глюкозы.

усиливая тревожное состояние и возбуждение (23). Наши эксперименты с адренохромом (с адреналином мы их не проводили) не убедили нас, однако, в психотомиметических свойствах этого вещества. Полученные Leach и его сотрудниками (20, 21) данные о влиянии сыворотки психически больных на окисление адреналина представляют значительный интерес для дальнейшего изучения непосредственного метаболизма этого гормона. Повышение при шизофрении количества церулоплазмينا (19) — медьсодержащего белкового соединения, входящего в α -глобулиновую фракцию сыворотки крови, связывают с патологией адреналинового обмена (1, 2), но это увеличение можно также наблюдать при беременности и при заболевании раком (1, 2). В этой связи уместно напомнить, что аскорбиновая кислота является ингибитором церулоплазмينا и что ее концентрация при шизофрении падает.

В наших экспериментах мы нашли, что «капиллярное сопротивление», которое у человека относительно стабильно, значительно возрастает (на 74%) во время электрошока (рис. 1), падает на 39% во время инсулинового шока (рис. 2) и уменьшается также во время лечения хлорпромазином и резерпином. Рост «капиллярного сопротивления» тесно связан с адреналиновым «гормоном капилляр-

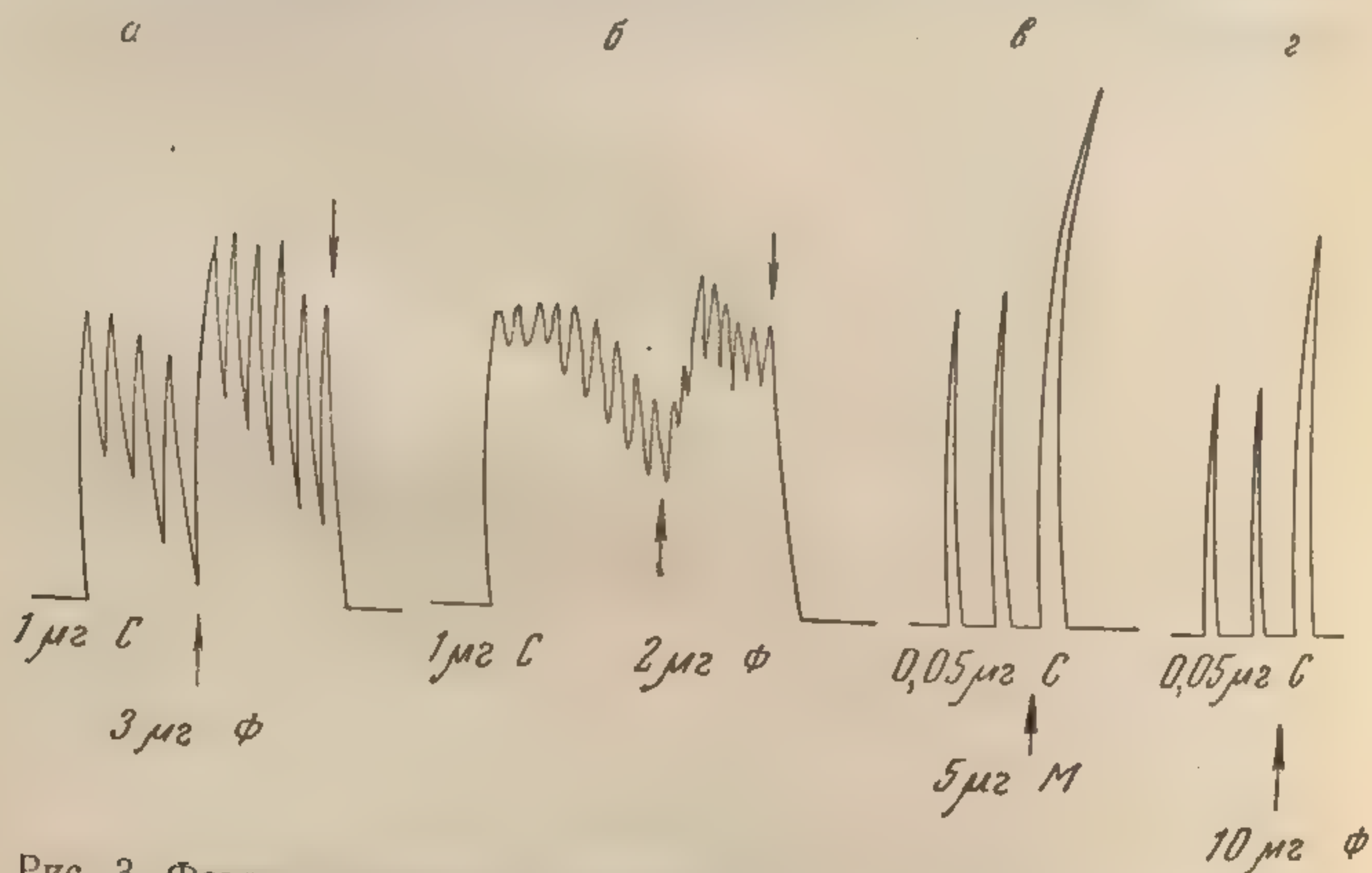


Рис. 3. Фенилэтиламин и метиламфетамин усиливают вызванное серотонином сокращение изолированной матки крысы. а — серотонин (С)+фенилэтиламин (Ф); б — серотонин+метиламфетамин (М); в — серотонин+метиламфетамин; г — серотонин+фенилэтиламин.

ного сопротивления» и с концентрацией аскорбиновой кислоты в крови.

3. Серотонин и психоз. Наличие серотонина в головном мозгу (35), накопление его после назначения резерпина (4) и антагонизм между LSD и серотонином (15) дали повод к построению многочисленных гипотез, сущность которых сводится к тому, что психозы вызываются или избытком серотонина, или недостатком его (37). Экспериментальные данные указывают, по-видимому, на то, что метаболиты серотонина токсичны (36), а метаболиты буфотенина обладают галлюциногенными свойствами (11). Предпринимались попытки добиться увеличения содержания серотонина при помощи 5-гидрокситриптофана и применить аналогичные средства с целью вызвать улучше-

ние при психозе или состояние (28, 38). Трудно сказать, в дефицитом серотонина рецепторы серотонина изменений в метабо-

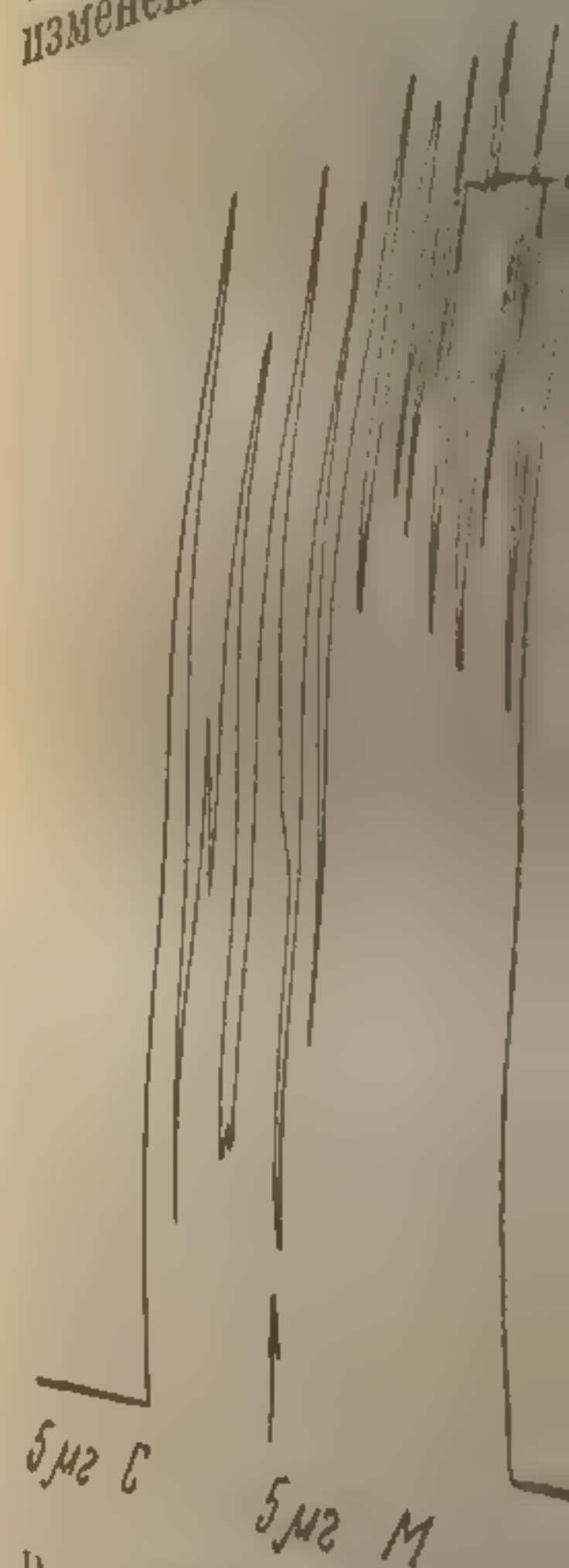


Рис. 4. Мескалин чрезвычайно усиливает сокращение изолированной матки крысы. Серотонин (С) + мескалин (М).

нических средств (6). Этиламины (37) в малых дозах усиливают сокращение матки; они потенцируют влияние серотонина на изолированную матку. Серотонин, следовательно, обладает определенной чертой являющегося биохимической группой. С биохимической точки зрения можно объяснить то, что аминноксидазы...

ние при психозе или нарушить нормальное психическое состояние (28, 38).

Трудно сказать, вызывается ли психоз избытком или дефицитом серотонина, но мы убеждены, что химические рецепторы серотонина подвержены влиянию со стороны изменений в метаболизме этого нейрогормона, влиянию

прямому или косвенному со стороны веществ, образующихся вследствие метаболических отклонений. Мы обнаруживали, что рецепторы серотонина реагируют на молекулы психото-



Рис. 4. Мескалин чрезвычайно усиливает сокращение изолированных подвздошной кишки и матки крысы. Серотонин (C) + мескалин (M).

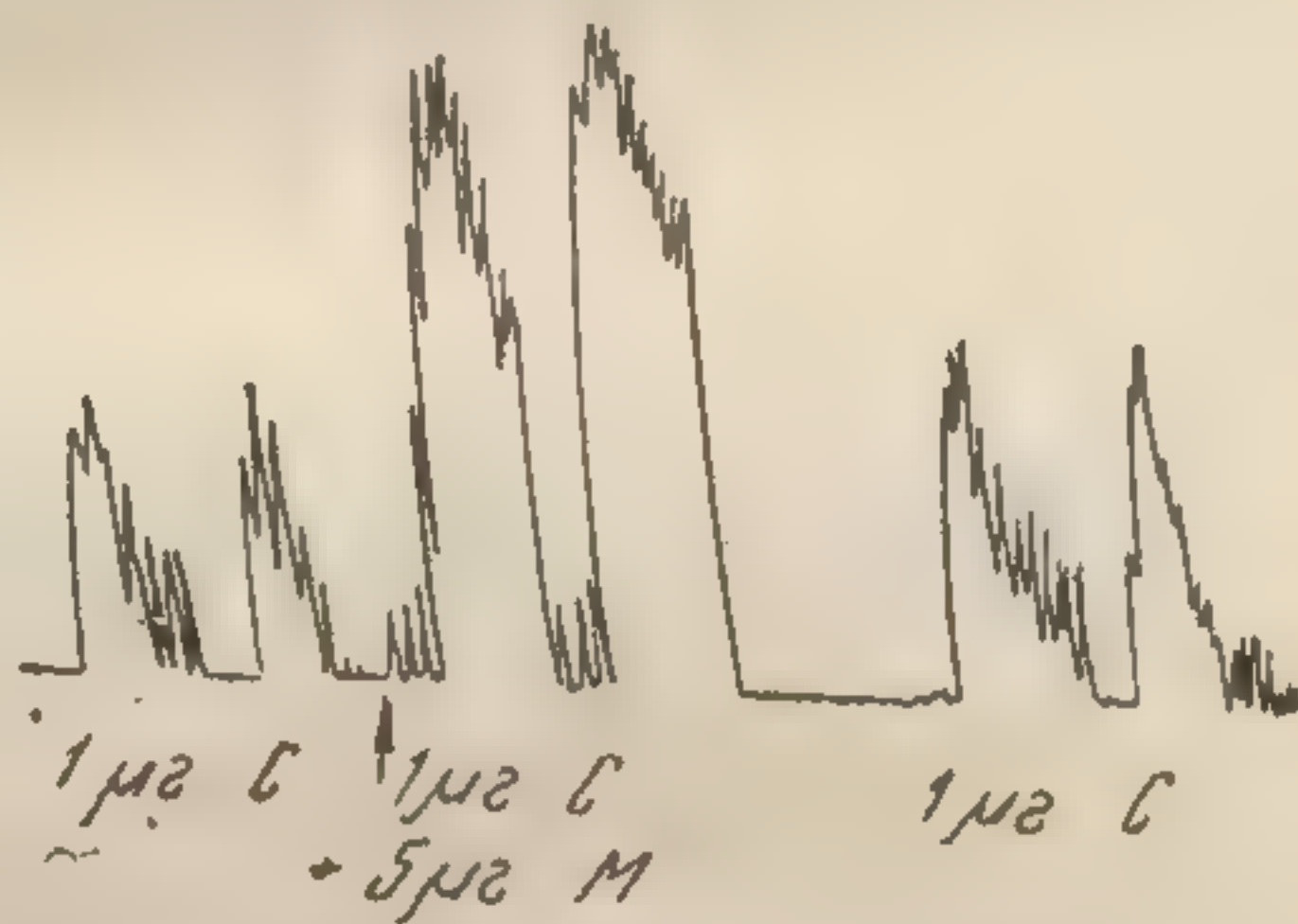


Рис. 5. То же, что на рис. 4.

нических средств (6). Некоторые производные фенилэтиламина (37) в малых дозах обладают психотоническими свойствами, а в больших — психотомиметическими; они потенцируют вызванное серотонином сокращение изолированной матки крысы (рис. 3, 4). Касаясь потенцирующего влияния производных фенилэтиламина на серотонин, следует подчеркнуть, что их главной отличительной чертой является отсутствие алкогольной и феноловой групп.

С биохимической точки зрения это потенцирование можно объяснить торможением разрушающего действия аминоксидазы на серотонин: ведь хорошо известно, что

d-1-метилфенилэтиламин является мощным ингибитором этого энзима. Можно также предположить, что серотонин и производные фенилэтиламина действуют синергично.

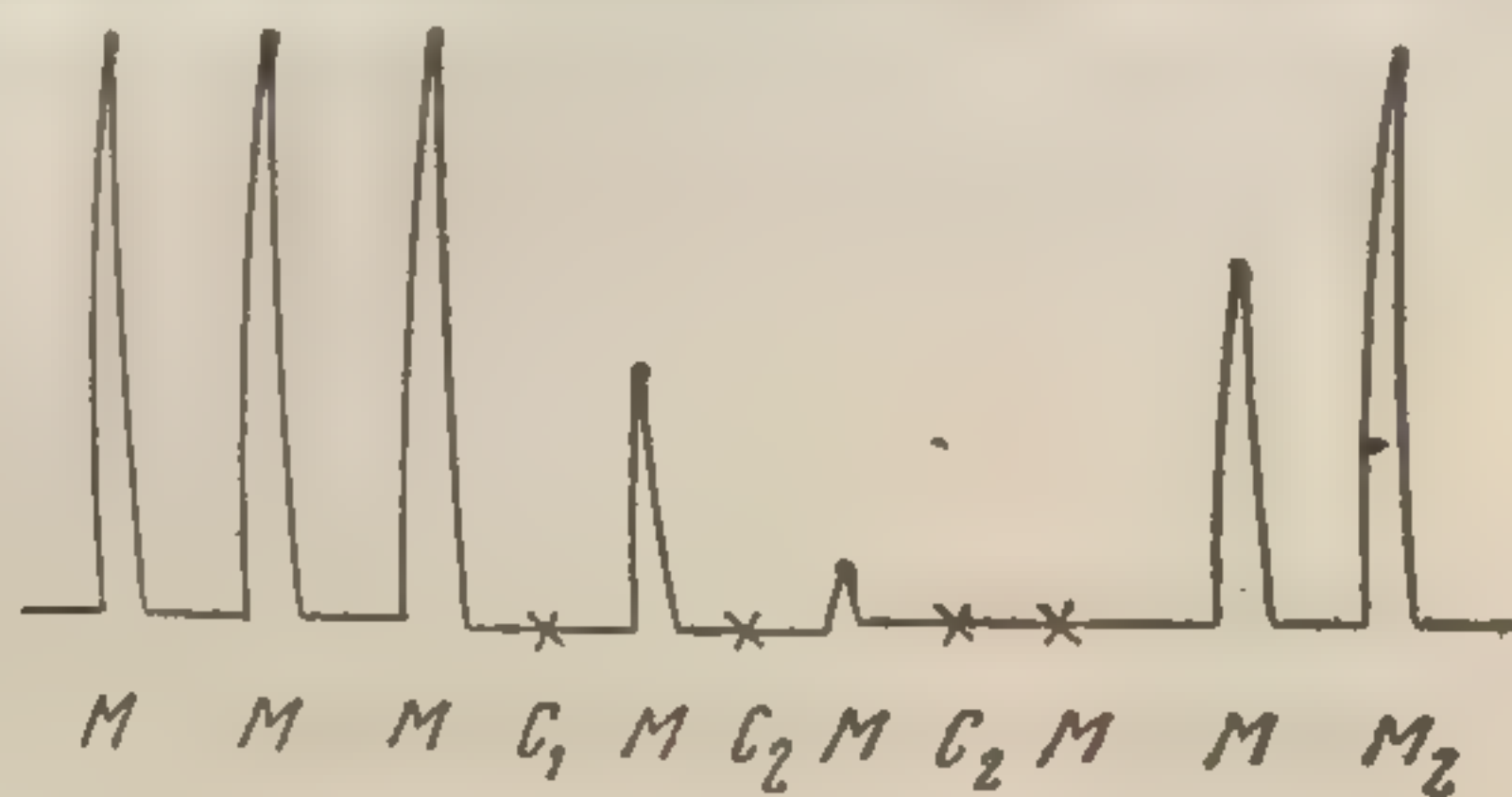


Рис. 6. Хлорпромазин является *in vitro* антагонистом мескалина.

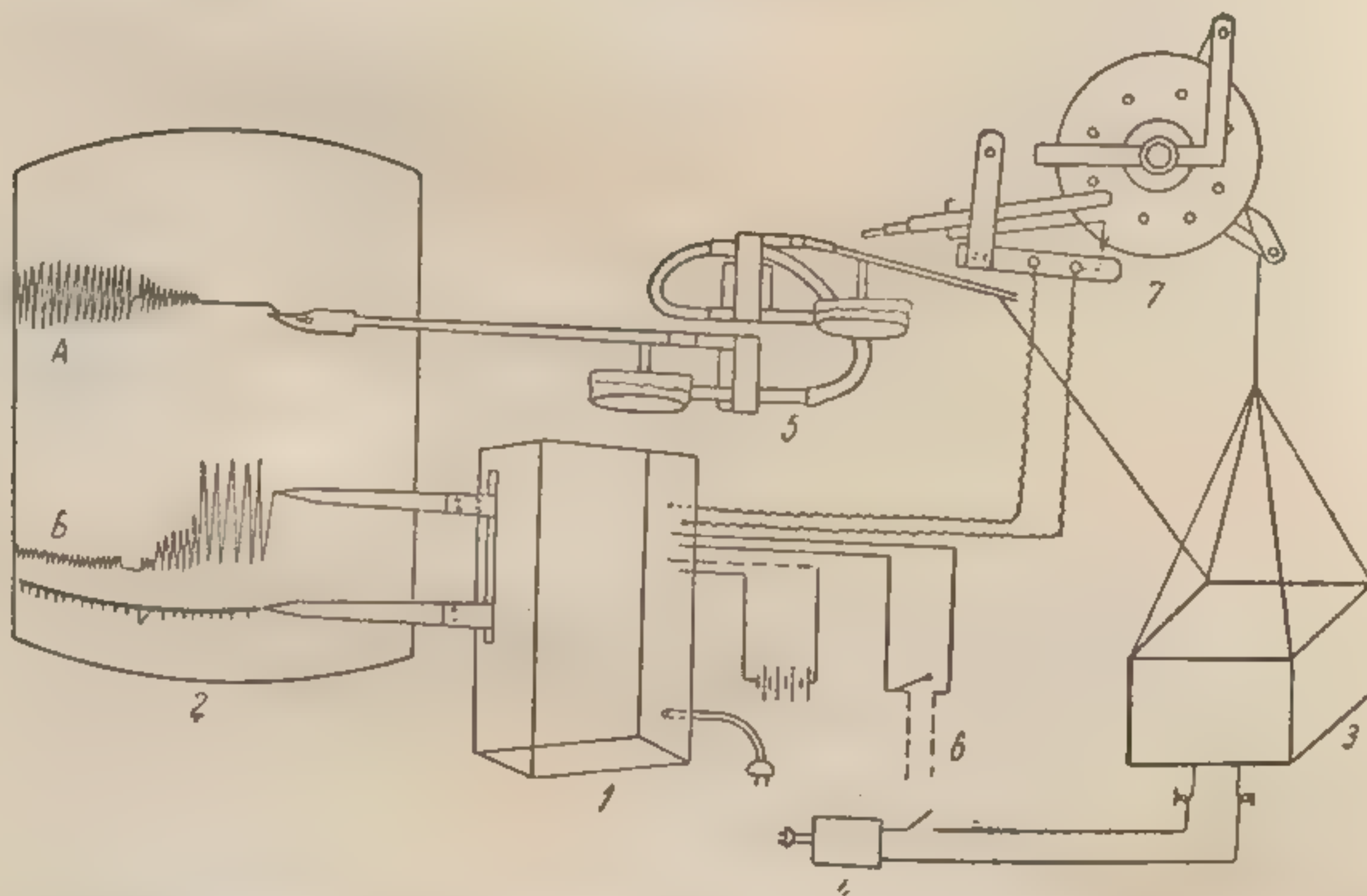


Рис. 7. Аппарат актограф для демонстрации действия психотропных средств (испытание IDPN на мышах).

1 — ящик актографа; 2 — регистрационный барабан; 3 — коммутатор; 4 — барабанчик Марей; 5 — электрические часы; 6 — счетчик; А — количественная запись; Б — количественная запись.

Эта синергичность обусловлена, быть может, наступающей сенсibilизацией (благодаря образованию этих производных) определенных церебральных рецепторов серотонина (триптаминовых рецепторов).

На каком бы объяснении ни остановиться, фактическая сторона дела такова, что серотонин потенцируется мескалином (5, 31) и другими психотомиметическими аминами,

а это подтверждает...
ма психоса. Это...
вания антагонизма...
Психоз и т...
промазин и резерпин...
хически больных. Я...
же, что другие...
не...

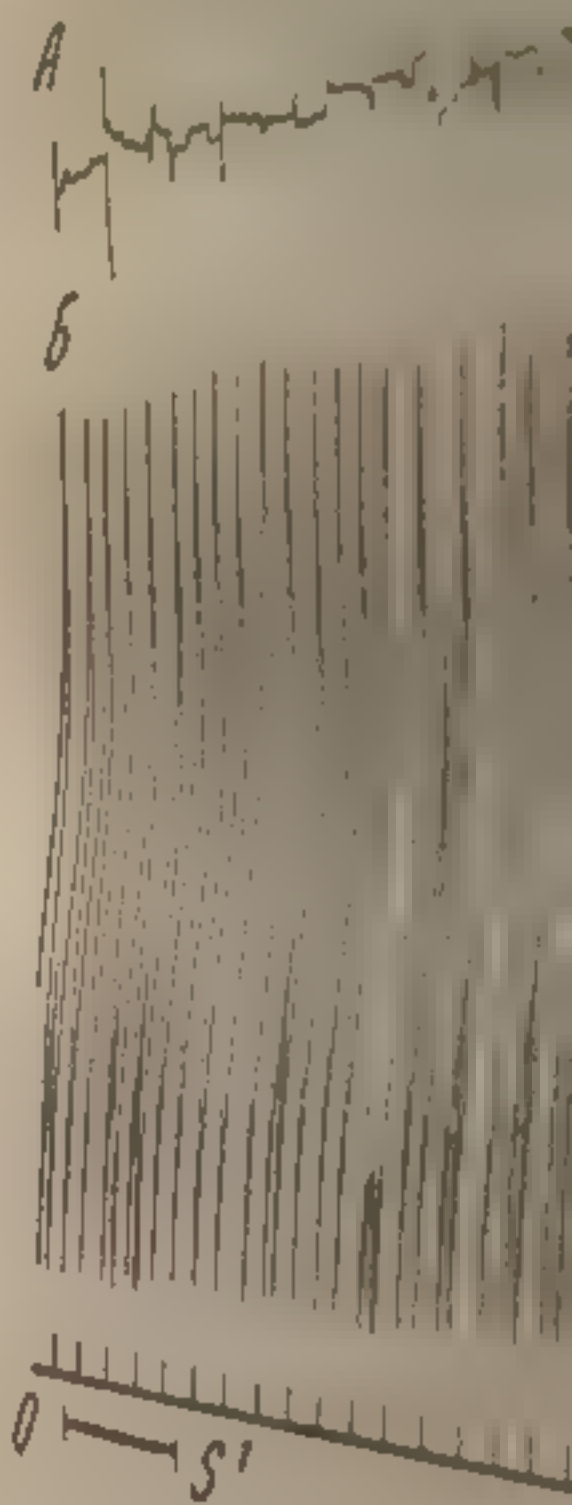


Рис. 8. Актографическая запись мышечной активности мыши после 3 инъекций.

нием производных фенил...
раувольфии — не предст...
зрения лечения психичес...
Пытаясь объяснить д...
сотрудники (4) неодно...
иле резерпина приводит...
тканей головного мозга...
хлорпромазин является...
у человека он является...
зам, вызванным действе...
В нашей лабораторий...
промазин является ант...
указывает на существо...
рецепторов для трех ве...
и серотонина (рис. 5).

а это подтверждает концепцию биохимического механизма психоза. Этой гипотезе не противоречит факт существования антагонизма между LSD-25 и серотонином.

Психоз и терапевтические средства. Хлорпромазин и резерпин разительно повлияли на судьбу психически больных. Я хотел бы, однако, оговориться здесь же, что другие недавно описанные средства — за исключе-

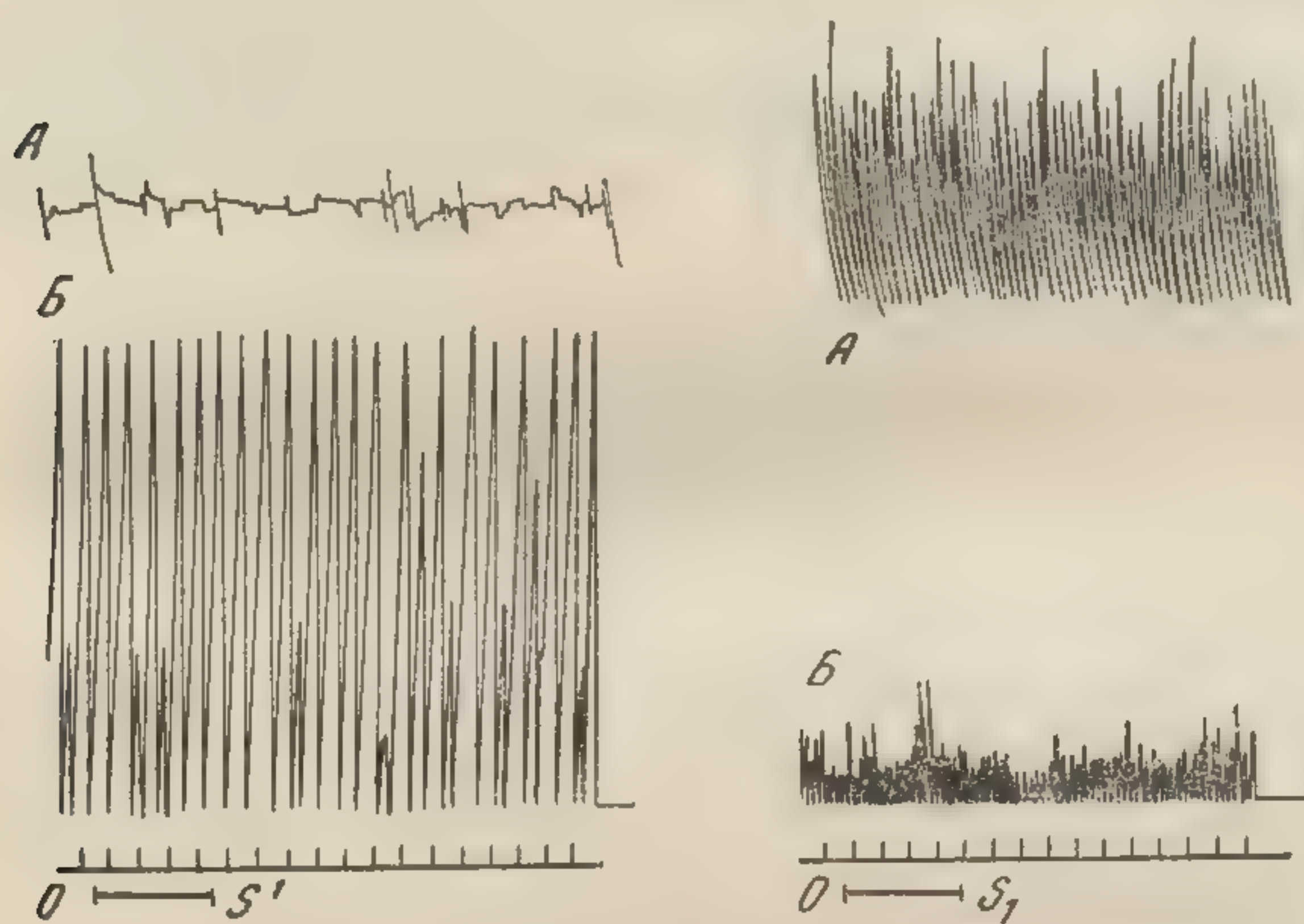


Рис. 8. Актографические записи.

А — мышь после 3 инъекций IDPN; Б — нормальная контрольная мышь.

нием производных фенотиазина и некоторых алкалоидов раувольфии — не представляют большой ценности с точки зрения лечения психических расстройств.

Пытаясь объяснить действие резерпина, Brodie и его сотрудники (4) неоднократно подчеркивали, что применение резерпина приводит к высвобождению серотонина из тканей головного мозга. Было также установлено, что хлорпромазин является антагонистом серотонина (3) и что у человека он противодействует психическим расстройствам, вызванным действием LSD-25 и мескалина (27).

В нашей лаборатории мы показали, что *in vitro* хлорпромазин является антагонистом мескалина (31); это указывает на существование совершенно одинаковых рецепторов для трех веществ: хлорпромазина, мескалина и серотонина (рис. 5).

Мы полагаем, что всякое средство может благотворно влиять на психические расстройства лишь тогда, когда оно действует на автономную нервную систему или симпатолитически, или парасимпатомиметически, но отнюдь не тогда, когда его действие имеет симпатомиметический характер.

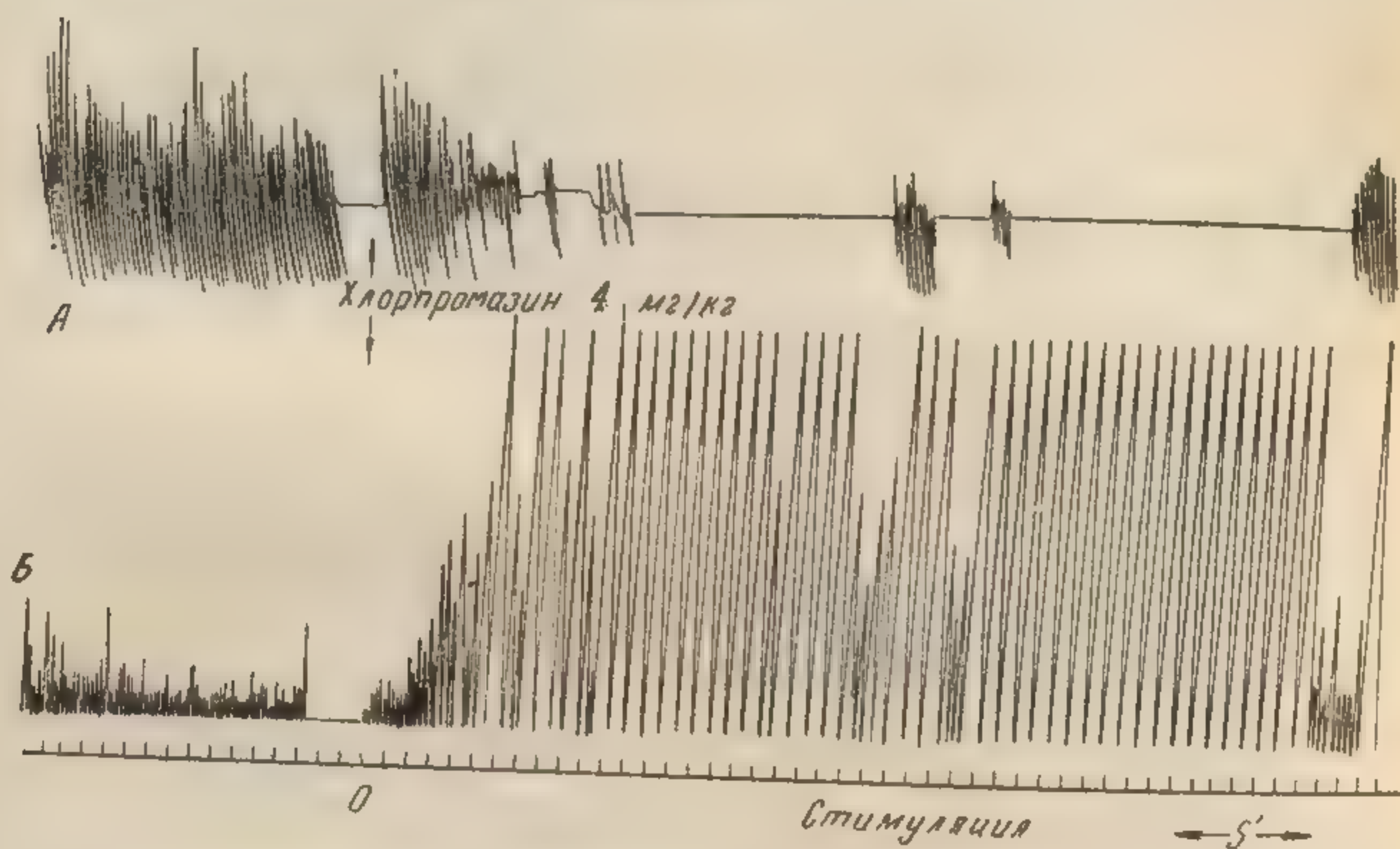


Рис. 9. Хлорпромазин и резерпин прерывают гиперактивирующее действие IDPN, не вызывая ни сна, ни анестезии. Стимулирование седатизированного животного дает нормальную картину (см. линию А).

В наших лабораториях мы применили очень удобный метод регистрации эффектов фармакологических средств, могущих вызвать психические расстройства. В 1952 г. мы нашли, что трехкратная инъекция IDPN (имино- $\beta\beta$ -дипропионитрила) белым мышам вызывала у них гиперкинезы и заставляла их непрерывно бегать по кругу (отсюда и название этого теста *souris tournantes* — «кружащиеся мыши»).

Оба феномена наблюдались весьма долго без нового введения IDPN. Эксперименты показали, что психотропные средства своеобразно действуют на поведение «кружащихся мышей» (рис. 7—10).

Психотомиметические средства и психоз. Относительно механизма действия психотомиметических средств было предложено много гипотез, в том числе сле-

дующие: а) отклонение в обмене адреналина (18, 26, 27); б) торможение или усиление эффектов серотонина (9); в) возбуждение или блокада рецепторов серотонина (8); г) существование индолового кольца как общего ингредиента психотомиметических молекул.

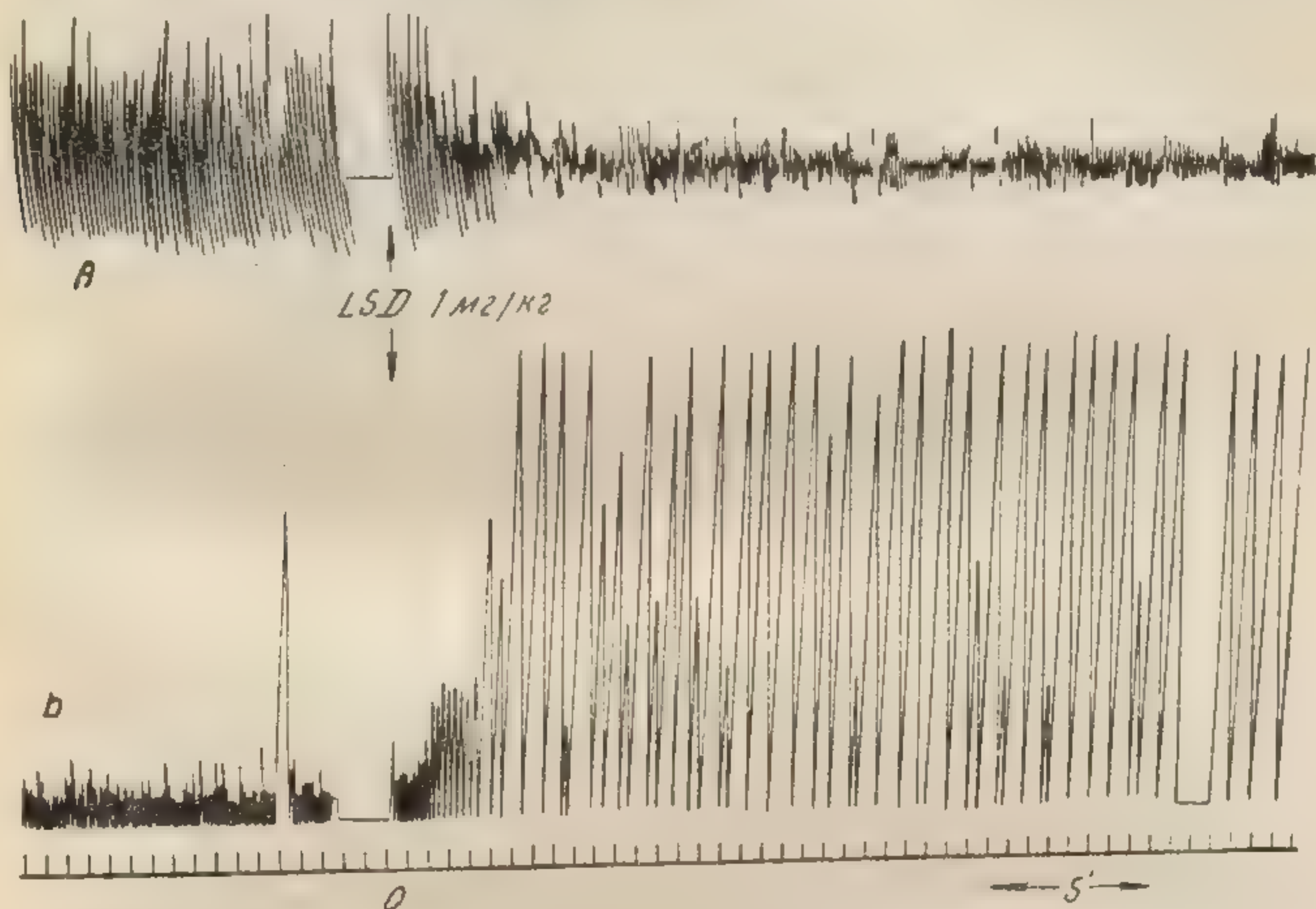


Рис. 10. LSD-25 прерывает кружение мыши, которой введен IDPN; у животного по-прежнему, однако, наблюдаются гиперрефлексия, тремор и скребущие движения. Тремор виден на линии А.

В настоящем сообщении мы указывали, что при потенцировании фенилэтиламина серотонина возникают психотомиметические эффекты. Мескалин также является необыкновенно мощным активатором серотонина (5, 6). Остается, однако, объяснить один парадоксальный факт, а именно антагонизм между LSD-25 и серотонином (15). В нашей лаборатории мы установили, что *in vitro* LSD-25 является активатором серотонина (8). Прежде чем затормозить и парализовать рецепторы серотонина, небольшие дозы LSD-25 повышают его активность (рис. 11 и 12). Это обстоятельство осталось незамеченным многими исследователями потому, что активизирующие дозы LSD-25 чрезвычайно малы (рис. 12).

Таким образом, LSD-25 должен занять место среди таких усилителей серотонина, как мескалин, амфетамин и пр. Это усиление может быть истолковано как результат действия LSD-25 по отношению к рецепторам триптамина; возбуждающего при малых дозах и парализующего при больших. Аналогичным образом действует и никотин на клетки ганглиев.

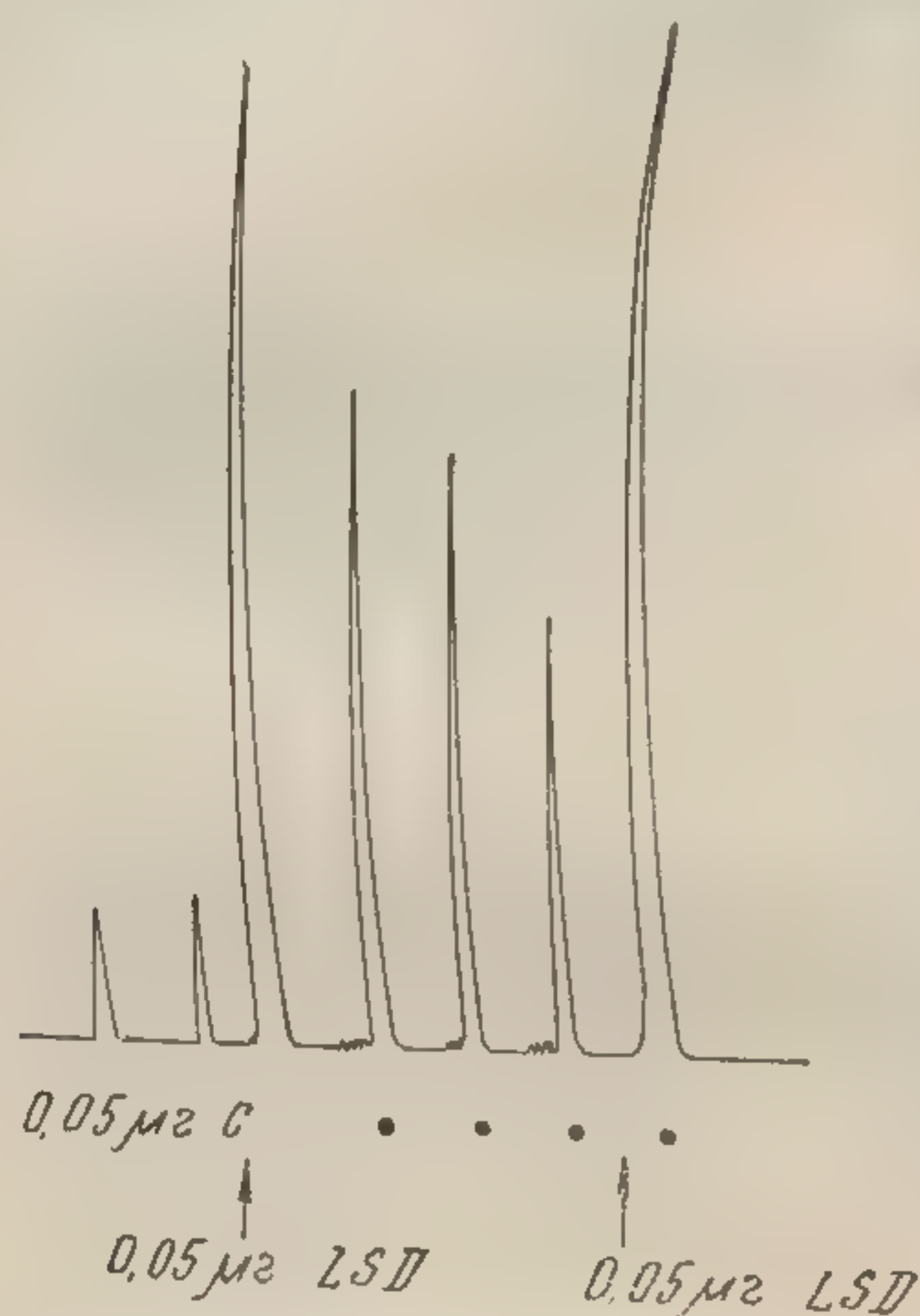


Рис. 11. LSD в зависимости от дозы противодействует эффекту серотонина или усиливает его. Действие этого препарата на триптаминовые рецепторы имеет двойственный характер: сначала повышается активность серотонина, затем система угнетается.

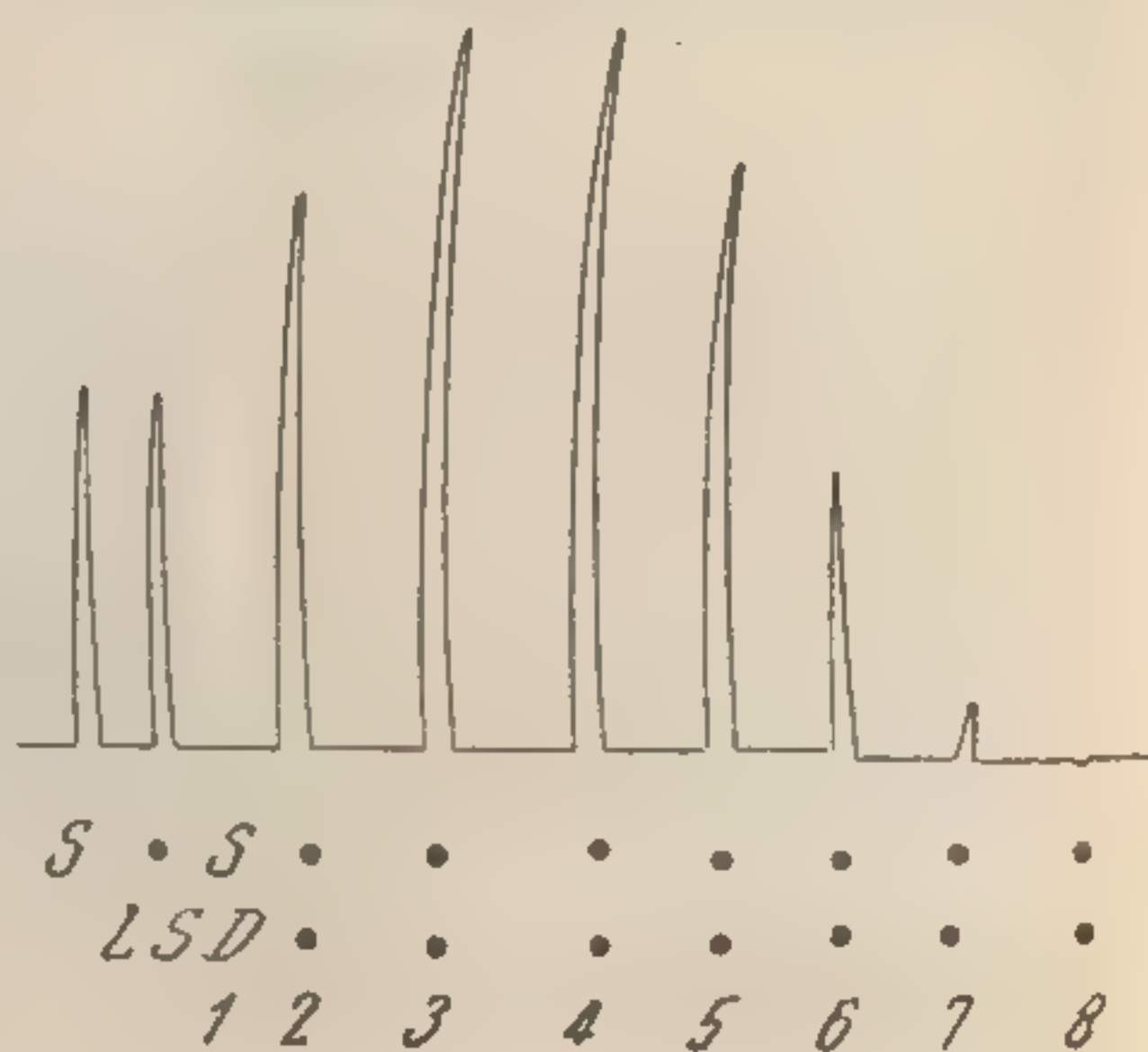


Рис. 12. То же, что на рис. 11.

Выводы. Трудно в настоящее время сделать все выводы из всех гипотез, исходящих из химической концепции психоза. Можно лишь сказать, что маловероятно, чтобы возникновение шизофрении или какого-нибудь другого психоза можно было целиком связать с действием какого-либо одного химического вещества. Нам кажется, что дело здесь не в одном, а во многих отклонениях метаболического характера. Эти отклонения могут касаться рецепторов, нервных центров и медиаторов автономной нервной системы. Терапевтические методы могут быть здесь различны; среди них, возможно, должны занять од-

ЛИТЕРАТУРА

1. Abood L. G., Gibbs F. A. J. 1957, 77, 643-645.
2. Akerfeldt S. Science, 1957, 125, 1000-1001.
3. Benditt E. P. et Rowley D. J. 1956, 116, 9.
4. Brodie B. B., Pietscher L. J. Therap., 1956, 116, 9.
5. Costa E. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1956, 116, 9.
6. Delay J. et Thuillier J. C. R. Acad. Sci. Paris, 1952, 234, 1335-1336.
7. Delay J. et Thuillier J. C. R. Acad. Sci. Paris, 1952, 234, 1335-1336.
8. Delay J. et Thuillier J. C. R. Acad. Sci. Paris, 1952, 234, 1335-1336.
9. Delay J., Pichot P., Thuillier J. C. R. Acad. Sci. Paris, 1952, 234, 1335-1336.
10. Fabling H. D. J. Nerv. Ment. Dis., 1952, 116, 146-147.
11. Fabling H. D. et Hawkins J. J. Nerv. Ment. Dis., 1952, 116, 146-147.
12. Feldberg W. S. Lancet, 1955, 1, 148-149.
13. Feldberg W. S. a. Sherw. J. Nerv. Ment. Dis., 1955, 121, 488-500.
14. Feldberg W. S. a. Sherw. J. Nerv. Ment. Dis., 1955, 121, 488-500.
15. Gaddum J. H. a. Hameed S. J. Nerv. Ment. Dis., 1955, 121, 240-248.
16. Hoffer A. a. Kenyon M. J. Nerv. Ment. Dis., 1955, 121, 437-438.
17. Hoffer A. a. Osmond H. J. Nerv. Ment. Dis., 1955, 121, 448-452.
18. Hoffer A., Osmond H. J. Nerv. Ment. Dis., 1955, 121, 448-452.
19. Holmberg C. G. a. Laur. J. Nerv. Ment. Dis., 1955, 121, 550-556.
20. Leach B. E., Cohen M., Hoffer A. J. Nerv. Ment. Dis., 1955, 121, 444-450.
21. Leach B. E. a. Heath R. J. Nerv. Ment. Dis., 1955, 121, 444-450.
22. Leake C. D. Texas Report on Mental Health, 1956, 70, 1-10.
23. Lindemann E. a. Fines J. Nerv. Ment. Dis., 1956, 122, 353-370.
24. Lindemann E. a. Fines J. Nerv. Ment. Dis., 1956, 122, 353-370.
25. Pfeiffer C. C. Paper presented at the 1952, 108, 572-578.
26. Rinkel M. de Shon H. J. Nerv. Ment. Dis., 1952, 108, 572-578.

ределенное место лекарственные средства, корригирующие обменные отклонения и усиливающие процессы детоксификации в печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abood L. G., Gibbs F. A. a. Gibbs E. Arch. Neurol. Psychiat., 1957, 77, 643—645.
2. Akerfeldt S. Science, 1957, 125, 117—119.
3. Benditt E. P. et Rowley D. A. Science, 123, 24.
4. Brodie B. B., Pletscher A. a. Shore P. A. J. Pharm. Exp. Therap., 1956, 116, 9.
5. Costa E. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1956, 91, 39—41.
6. Delay J. et Thuillier J. C. Rend. Acad. Sci., 1956, 243.
7. Delay J. et Thuillier J. Semaine Hôp., 1956, 32, 3187—3193.
8. Delay J. et Thuillier J. C. Rend. Soc. Biol., 1956, 150, 1335—1336.
9. Delay J., Pichot P., Thuillier J. et Marquiset J. P. C. Rend. Soc. Biol., 1952, 146, 533—538.
10. Fabing H. D. J. Nerv. Ment. Dis., 1956, 124, 1—7.
11. Fabing H. D. et Hawkins J. R. Science, 1956, 123, 886—887.
12. Feldberg W. S. Lancet, 1955, 268, 900—901.
13. Feldberg W. S. a. Sherwood S. L. J. Physiol., 1954, 123, 148—167.
14. Feldberg W. S. a. Sherwood S. L. J. Physiol., 1954, 125, 488—500.
15. Gaddum J. H. a. Hameed K. A. Brit. J. Pharmacol., 1954, 9, 240—248.
16. Hoffer A. a. Kenyon M. Arch. Neurol. Psychiatr., 1957, 77, 437—438.
17. Hoffer A. a. Osmond H. J. Nerv. Ment. Dis., 1955, 122, 448—452.
18. Hoffer A., Osmond H. a. Smythies J. J. Ment. Sci., 1954, 100, 29—45.
19. Holmberg C. G. a. Laurell C. B. Acta Chem. Scand., 1948, 2, 550—556.
20. Leach B. E., Cohen M., Heath R. G. a. Martens S. Arch. Neurol. Psychiatr., 1956, 76, 635—642.
21. Leach B. E. a. Heath R. G. Arch. Neurol. Psychiatr., 1955, 76, 444—450.
22. Leake C. D. Texas Report on Biol. and Med., 1955, 13, 793—818.
23. Lindemann E. Am. J. Psychiatr., 1955, 91, 983.
24. Lindemann E. a. Finesinger J. E. Am. J. Psychiatr., 1938, 95, 353—370.
25. Pfeiffer C. C. Paper presented at Sorbonne Conference. Paris, June, 1956.
26. Rinkel M., de Shon H. J. a. Hyde R. W. Am. J. Psychiatr., 1952, 108, 572—578.

27. Rinkel M., Hyde R. W., Solomon H. C. a. Hoagland H. Am. J. Psychiatr., 1955, 111, 881—895.
28. Shaw E. et Woolley D. W. Science, 1956, 124, 121—122.
29. Sherwood S. L. Proc. Roy. Soc. Med., 1955, 48, 855—863.
30. Thompson R., Tickner A. a. Webster G. R. Brit. J. Pharmacol., 1955, 10, 61—65.
31. Thuillier J. C. Rend. Soc. Biol., 1956, 150—1150.
32. Thuillier J. a. Burger A. Experientia, 1954, 10, 223—224.
33. Thuiller J. a. Nakajima H. Psychotropic Drugs, 1957.
34. Thuiller J. et Refregier B. C. Rend. Soc. Biol., 1953, 147, 247—250.
35. Twarog B. M. a. Page I. Am. J. Physiol., 1953, 175, 157—161.
36. Walaszek E. J. a. Abood L. G. Fed. Proc., 1956, 15, 195.
37. Woolley D. W. a. Shaw E. Brit. Med. J., 1954, 2, 122—126.
38. Woolley D. W. et Shaw E. Science, 1955, 124, 34.

5•

МЕСКАЛИНОВЫЙ

I. ФАРМАКОЛОГИЯ
МЕСКАЛИНА

Wolfram Block

По своему действию
LSD. Автор рассужде-
ствие радиоактивных
расширяют наши
мескалина в орга-

В 1888 г. Lewin
растение, которое
стоящие интоксикации
нациями. Это растение
своего пребывания в
Späth синтезирована
лив его химическую
предметом многочислен-
ний, так как введение
симптомы, близкие к
был назван мескалин

Если принять ги-
лена органическими
ми подразумевать
обмене, то это позво-
знания для решения

Решающим фак-
и мы должны бы-
снабдила нас веще-
течение нормаль-
логию между фак-
логическими сос-
мы прибегаем к

МЕСКАЛИНОВЫЙ ПСИХОЗ

I. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МЕСКАЛИНА

Wolfram Block

По своему действию на психику мескалин сходен с LSD. Автор рассматривает фармакологическое действие радиоактивного мескалина. Его исследования расширяют наши знания о распределении и обмене мескалина в организме.

В 1888 г. Lewin обратил внимание ученых на одно растение, которое, будучи съеденным, вызывает состояние интоксикации с цветными зрительными галлюцинациями. Это растение, пейотл, он обнаружил во время своего пребывания в Мексике.

Späth синтезировал главный алкалоид пейотла, определив его химическую формулу. С этого времени пейотл стал предметом многочисленных психиатрических исследований, так как введение его здоровым людям вызывало у них симптомы, близкие к шизофреническим. Выделенный алкалоид был назван мескалином.

Если принять гипотезу о том, что шизофрения обусловлена органическими изменениями, и под этими изменениями подразумевать микросдвиги в межклеточном обмене, то это позволит использовать наши биохимические знания для решения проблемы шизофрении.

Решающим фактором всегда является эксперимент, и мы должны быть благодарны природе за то, что она снабдила нас веществами, которые в состоянии изменять течение нормальных психических процессов. Проводя аналогию между фармакологически вызванным процессом, логическими состояниями и шизофреническим процессом, мы прибегаем к упрощению, которое некоторые исследо-

ватели считают недопустимым. Однако на это упрощение следует смотреть лишь как на рабочую гипотезу, которая может привести к новым открытиям. В конечном итоге такие исследования создадут, быть может, возможность постичь природу биологических механизмов, осуществляющих психические изменения.

За последние несколько лет исследователи в разных странах, проводя эксперименты с такими препаратами, как

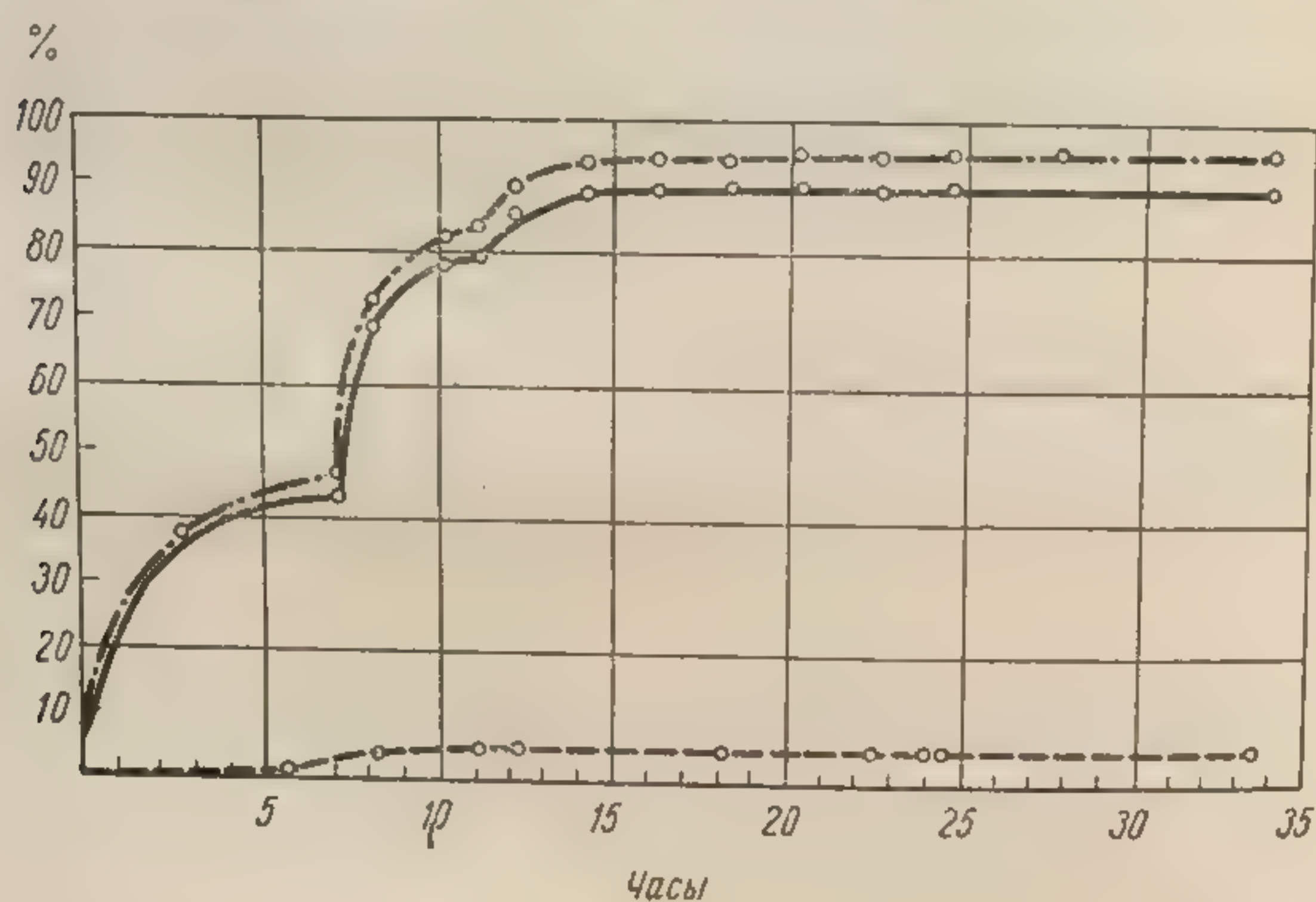


Рис. 1. Экскреция мескалина, меченого C^{14} , у белых мышей. 2 мг сернокислого мескалина введено внутрибрюшинно. Количество экскретируемых веществ в процентах. Условные обозначения: — моча; — — кал; —. —. моча и кал.

мескалин и диэтиламид лизергиновой кислоты, пришли к результатам, которые как будто говорят о наличии какого-то общего патогенетического звена. Им является, по-видимому, энзиматическая дисфункция, приводящая к появлению новых веществ или тормозящих разрушение веществ, которые в тканях здорового организма отсутствуют и даже в ничтожных количествах обладают высокой активностью.

Перед нами открылись новые перспективы, когда для исследования обмена мескалина мы применили меченый мескалин (с изотопом C^{14}). Этим путем удалось установить, что в результате энзиматических процессов мескалин включается в тканевые белки, в частности в белки печени. Если учесть, что белки печени более чем на 50% состоят

из энзимов, то становится очевидным энзимный характер таких изменений в белковых молекулах, какие вызываются включением мескалина. Процесс включения мескалина в белок можно наблюдать в тканях любого органа, в том числе и мозга. Но по техническим соображениям мы решили исследовать этот процесс в белках печени. Включение мескалина в белок количественно равняется включению аминокислот, но механизм первого процесса подчинен другим закономерностям, поскольку для него необходимо присутствие кислорода и нет необходимости в фосфорилированном гликолитическом и митохондрическом дыхании.

В качестве подопытных животных были использованы белые мыши, которые в отличие от других животных обладают энзимными системами, по своей реактивности в значительной степени близкими тем, которые имеются у человека. У мышей, так же как у человека, нет специфической «мескалиновой оксидазы».

Определив на животных ход выделения мескалина с мочой и калом (рис. 1), мы исследовали его распределение. Наименьшая его концентрация оказалась в тканях мозга (рис. 2). Затем было установлено, что процесс интоксикации у мыши можно разделить на две четко разграниченные фазы, которые по времени совпадают с неоднократно описанными проявлениями мескалиновой интоксикации у человека (рис. 3). Спустя 10 минут после инъекции мескалина у мышей развивались спастические судороги, продолжавшиеся от одного до 3 часов. Через 2 часа после инъекции невроvegetативные явления постепенно переходили в состояние, которое мы называли «фазой сонливости» и которое продолжалось от 4 до 6 часов.

У человека невроvegetативная фаза начинается через 20—30 минут после инъекции. При этом вначале наступает расширение зрачков, затем в большинстве случаев возникает тошнота, тремор и другие симптомы. За этим следует фаза, особенно характерная для действия мескалина: появляются зрительные цветные галлюцинации. Максимум реакция достигает через 4 часа после инъекции, а симптомы второй фазы исчезают приблизительно через 8 часов.

На рис. 3 видно, что первая, невроvegetативная, фаза совпадает по времени с максимальной концентрацией мескалина в организме, тогда как во время второй фазы сохраняются лишь ничтожные количества мескалина. Однако

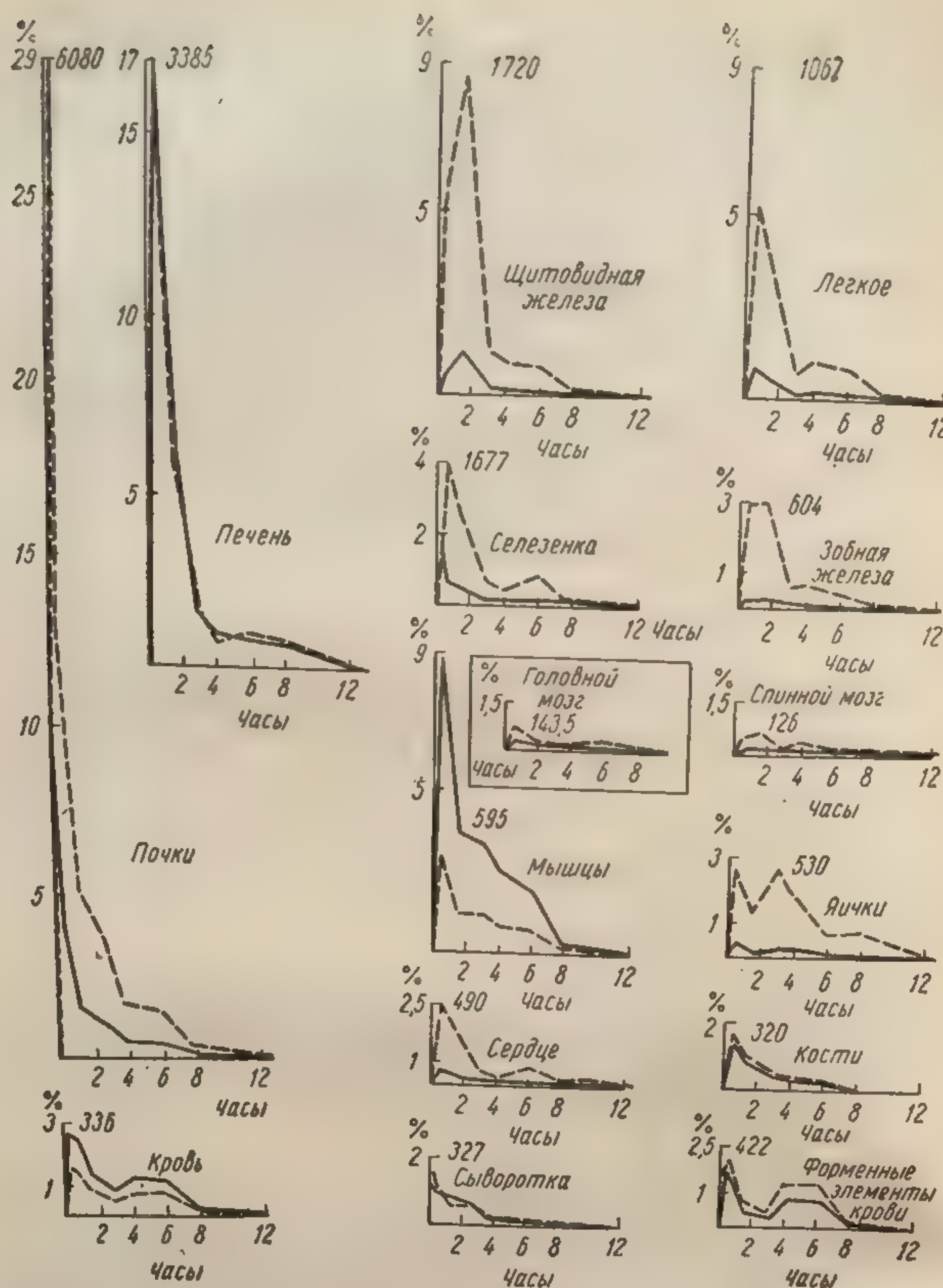


Рис. 2. Определение активности отдельных органов мышцы после внутрибрюшинного введения радиоактивного сернокислого мексалина. На абсциссе — время в часах. На ординате — процент общей введенной активности. Линии указывают восстановленную активность отдельных органов (в процентах к общей активности). Пунктирными линиями обозначена удельная активность органов (абсолютные импульсы в мин/мг свежей ткани). Пунктирные кривые представляют не всю шкалу, но максимальное абсолютное число импульсов, указанное вверху каждой кривой.

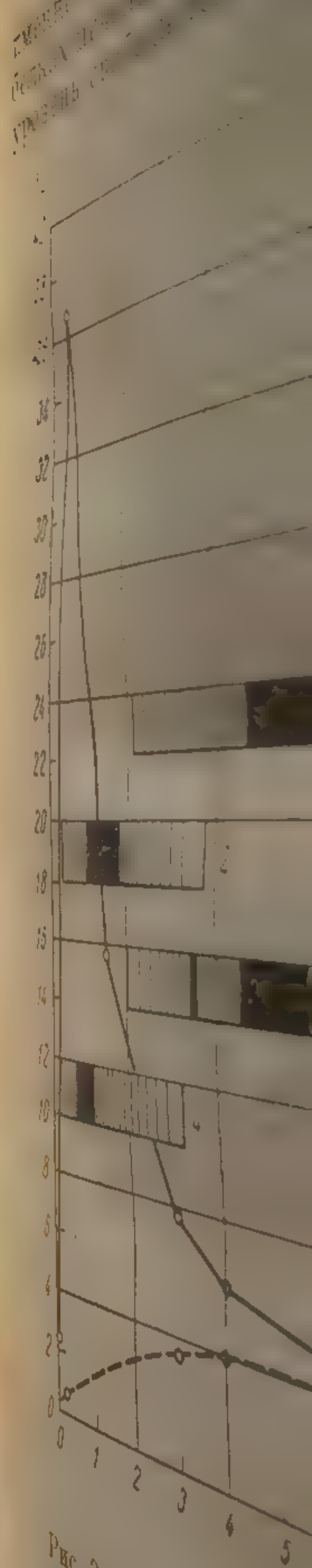


Рис. 3. На ординате — время в минутах на абсциссе — время в часах. 1-я кривая — время в часах (1:100). 1-я кривая — человек, 2-я кривая — животное.

именно во время второй фазы содержание мескалина в белках печени оказывается самым высоким, в то время как уровень свободного, несвязанного мескалина падает. Мож-

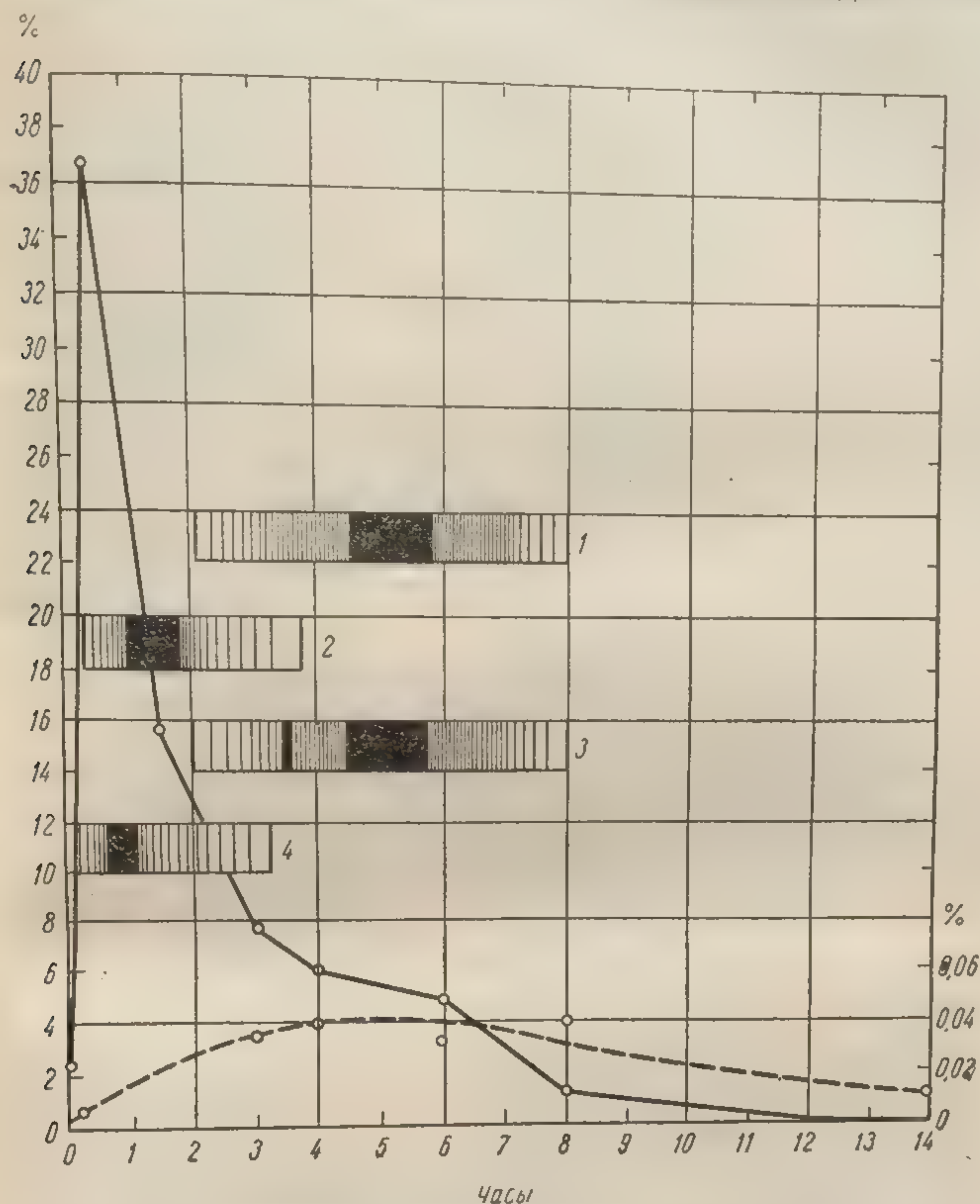


Рис. 3. На ординате — процент общей введенной активности; на абсциссе — время в часах. Кривые: активность исследованных органов. Прерывистые линии: активность белка печени (1 : 100). 1-я фаза — нейровегетативная; 2-я фаза — галлюциногенная у человека, сонливости у мыши.

1 — человек, 2-я фаза; 2 — человек, 1-я фаза; 3 — мышь, 2-я фаза; 4 — мышь, 1-я фаза.

но поэтому полагать, что существует связь между возникновением галлюцинаций и образованием мескалиносодержащего белка.

Эксперименты *in vitro* не только подтверждают то обстоятельство, что мескалин действительно включается



Рис. 4. *a* — чистый C^{14} - β -фенилэтиламин (C^{14} — PHE) для сравнения.

Центр: моча (мыши), собранная за 40 часов (после инъекции). Хроматограммы на бумаге, раствор бутанол — ледяная — уксусная кислота — вода (4:1:5); *b* — электрофорез на бумаге той же мочи (0,05-м-натрий-ацетат-веронал в качестве буфера, $pH = 8,6$). С левой стороны этой полоски чистый C^{14} PHE для сравнения. X — неизвестное вещество. Время — 6 недель.

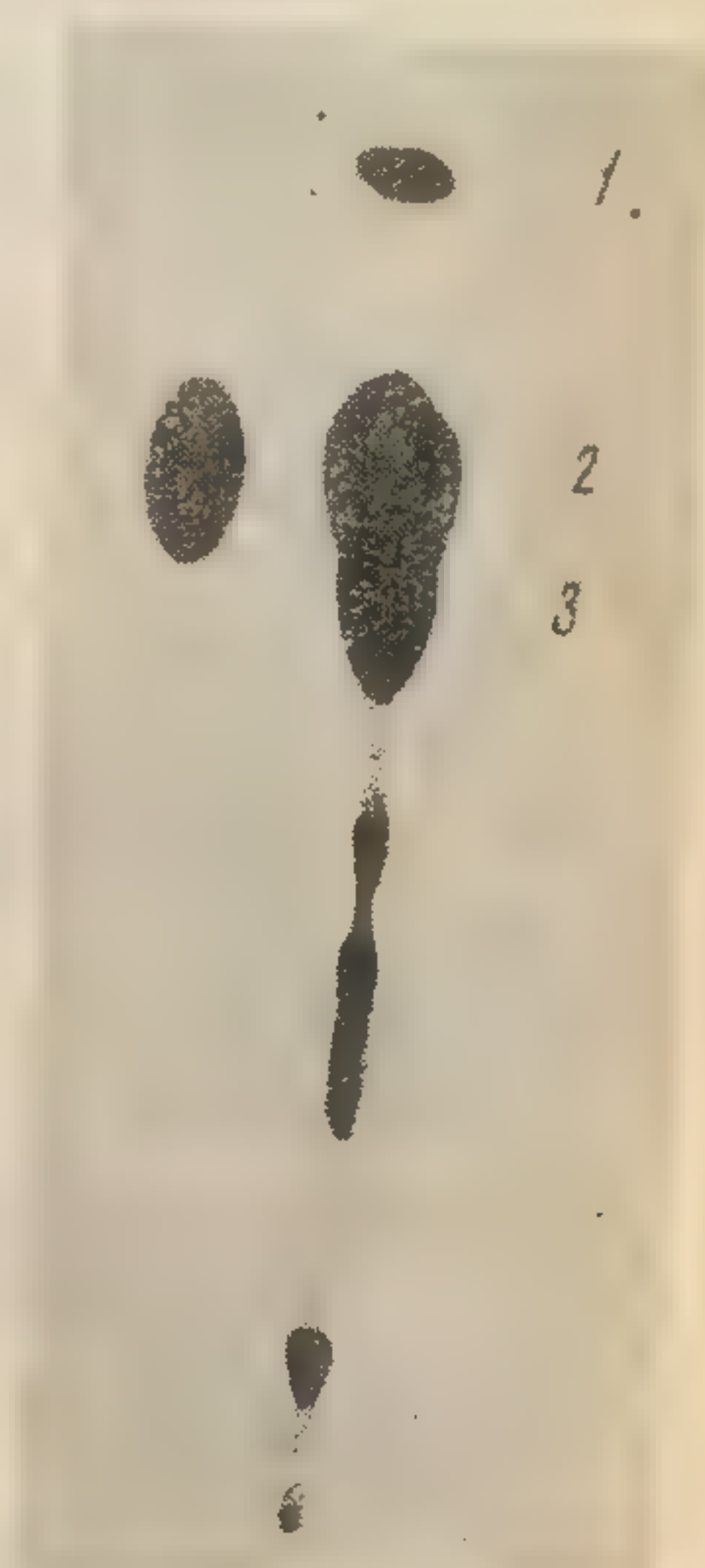


Рис. 5. Хроматограмма на бумаге, как на рис. 4. Слева — чистый C^{14} -мескалин для сравнения; справа — 40-часовая моча (мыши) после инъекции C^{14} -мескалина (2 мг = 3,18 μ с).

1 — триметоксифенилуксусная кислота; 2 — мескалин; 3 — неизвестное вещество. Время — 3 месяца.

белки печени, но и свидетельствуют о том, что в реакцию с протеинами могут вступать и другие амины. Для экспериментов мы избрали радиоактивный C^{14} - β -фенилэтиламин,

который структурно
появления галлюцинаций
как метаболит, образующийся
влияния аминокислот

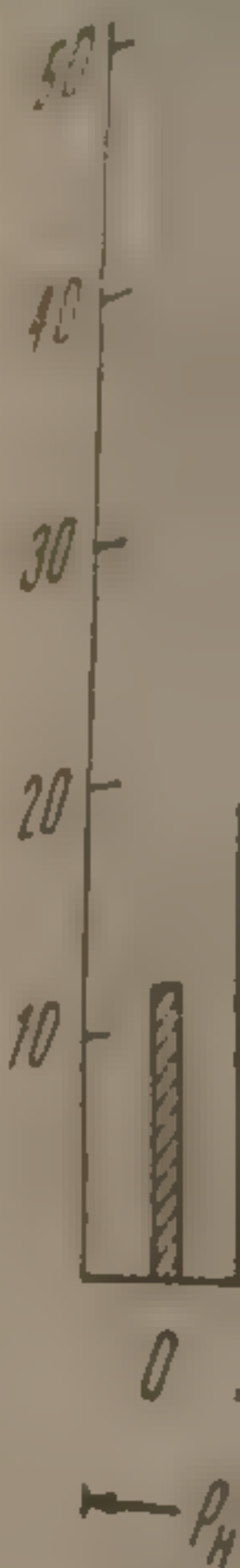


Рис. 6. Влияние C^{14} -мескалина на зрительную функцию 4 ч

На ординаре по абсциссе — время в т. 55°; 3 — до бик означало во время столбик

ность очень невелика. Против аутоинтерпретации веществами организмов, которые дезаминаруются в фенилуксусной кислоте. В организме мексика для аминокислоты до атому мескалина. Если же организм, то он немощен

который структурно близок к мескалину, но не вызывает появления галлюцинаций. В организме он присутствует как метаболит, образующийся вследствие декарбоксилирования аминокислоты фенилаланина (рис. 4). Его токсич-

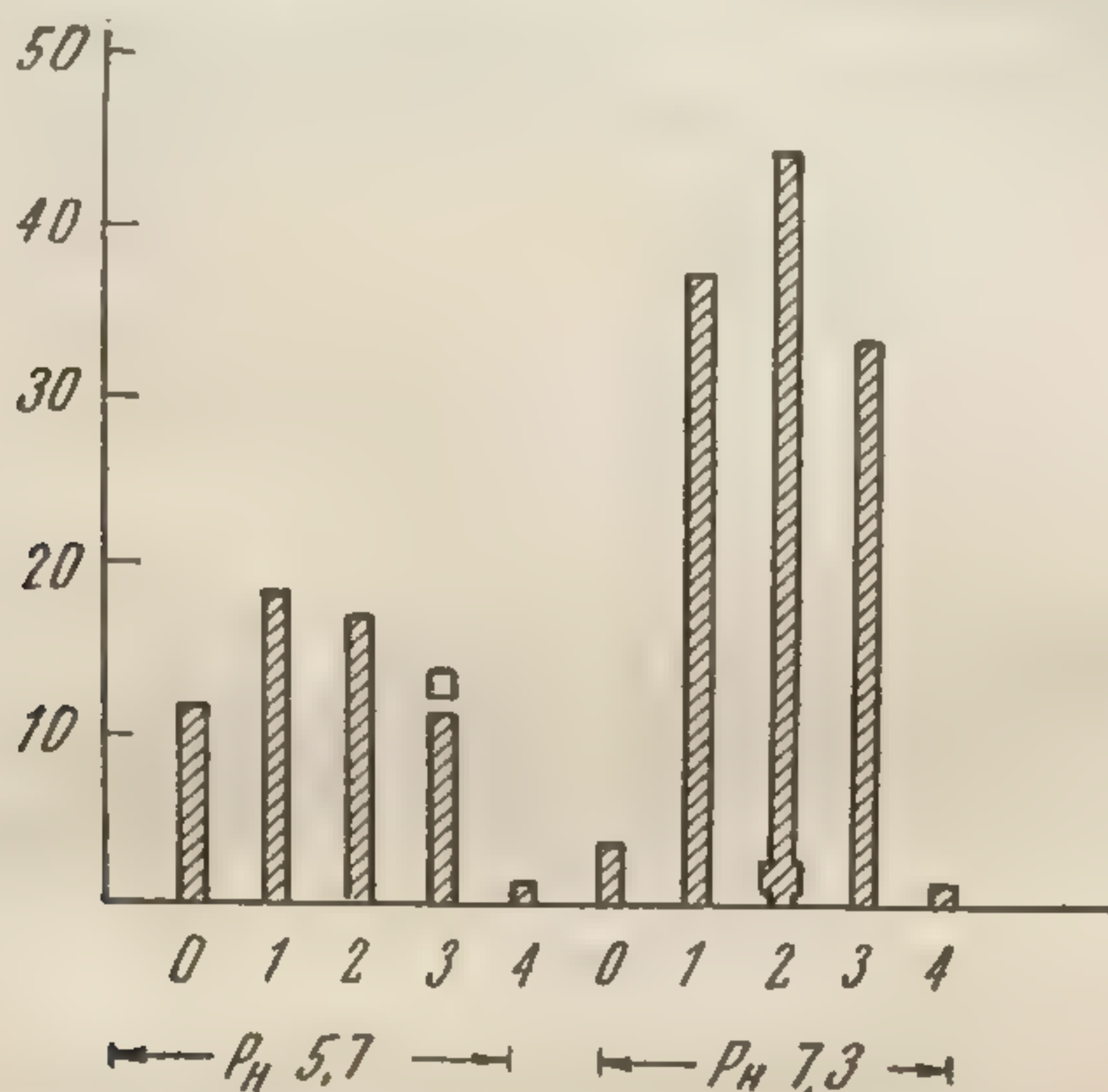


Рис. 6. Влияние нагревания при внедрении C^{14} -мескалина в протеин гомогенизированной печени крысы. Длительность 4 часа, температура 37° , газообразная фаза — кислород.

На ординате — импульсы в минуту, измеряемые по 10 мг высушенного белка. На абсциссе — 0 — без предварительного нагревания; 1 — до начала эксперимента, нагревание в течение 10 минут до 50° ; 2 — до 55° ; 3 — до 60° ; 4 — до 100° . Светлый столбик означает нагревание в буфере pH 7,4, но во время эксперимента pH 5,7; темные столбики — эксперимент под азотом.

ность очень невелика по сравнению с токсичностью мескалина. Против аутоинтоксикации этим и близкими к нему веществами организм защищен системой аминоксидаз, которые дезаминируют амины в соответствующие кислоты, например в фенилуксусную кислоту, обладающую лишь незначительной токсичностью и быстро выводящуюся из организма. В организме человека нет соответствующей аминоксидазы для мескалина (ее нет и у мышей), а поэтому мескалин до его распада долго задерживается в организме. Если же β -фенилэтиламин ввести человеку или мыши, то он немедленно разрушается, образуя фенилук-

сую кислоту. У мышей почти весь фенилэтиламин исчезает через 30 минут после инъекции, тогда как с помощью хроматографии на бумаге мescalina можно обнаружить спустя 8 часов после инъекции (рис. 5).

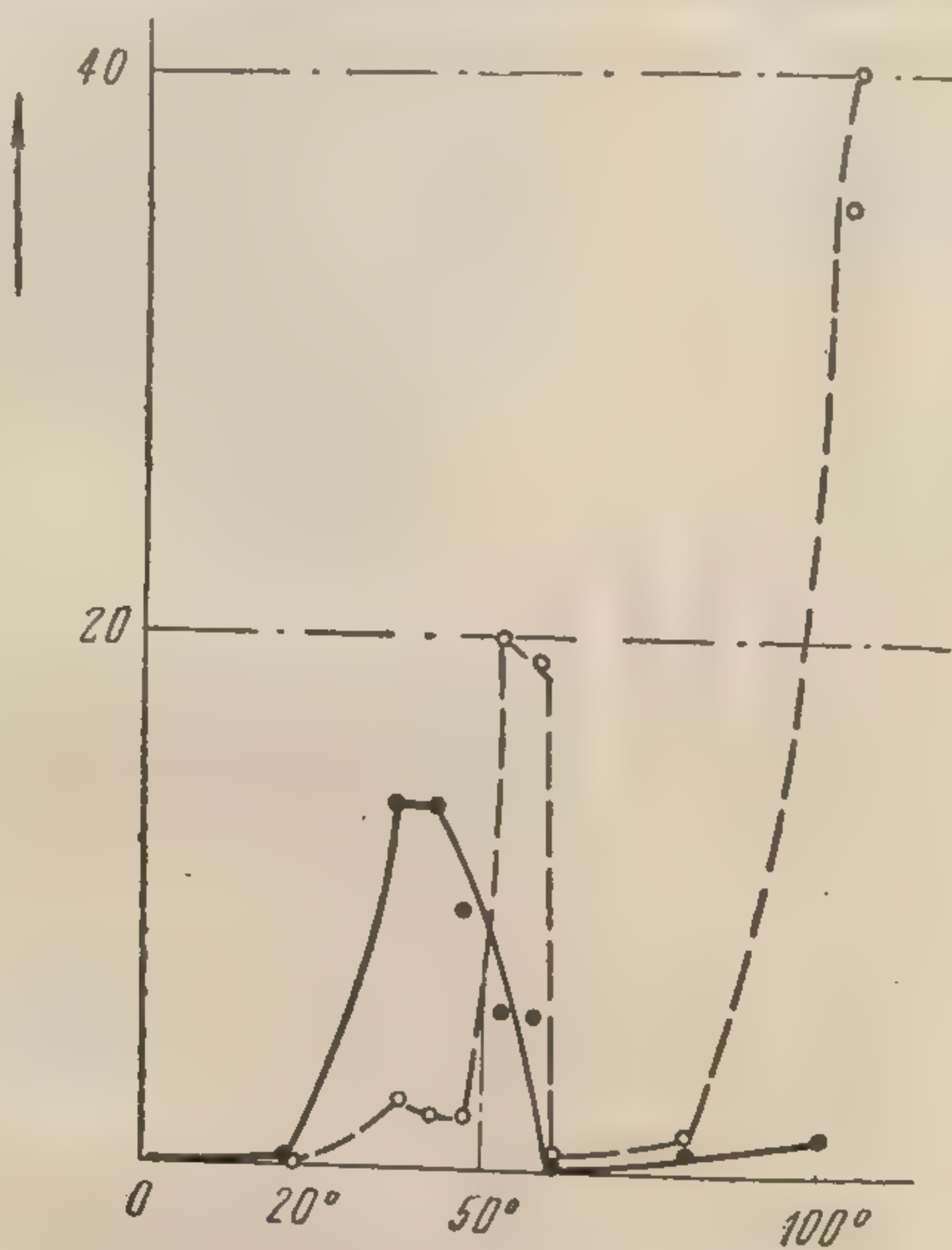


Рис. 7. Зависимость между внедрением мescalina в протеин гомогенизированной печени крысы и температурой.

На ординате — импульсы в минуту, измеряемые по 10 мг высушенного белка. Сплошная линия — pH 5,7, прерывистая — pH 7,3. Время эксперимента 4 часа.

На рис. 4 представлены результаты хроматографии и радиоавтографии мочи мышей, отравленных мescalinom C^{14} . Все черные пятна соответствуют радиоактивному препарату. На рис. 5 показано действие C^{14} -β-фенилэтиламина. На рисунке видно, что само вещество уже исчезло и осталась почти исключительно C^{14} -фенилуксусная кислота.

По этой причине оказались неудачными наши попытки включить фенилэтиламин в белок *in vivo*, хотя при соблю-

дении некоторых *in vivo*. Для более полного выяснения вопроса о непосредственном включении самих инкорпорируемых. Оказалось, что включение активности аминокислот. Все наши эксперименты в различных условиях и с добавлением, по-видимому, на фактора, который мы считаем энзимом. Не элиминировано слабое включение мescalina ни в какую реакцию печени нагревался препарат инкорпорации в белок. В дальнейшем наличие мescalina подтверждено тем же эффектом, что и при инкорпорации. Когда эксперимент проводился в присутствии кислорода, а не в вакууме. Из рис. 7, на котором показаны результаты при различных температурах, процесс включения мescalina в белок может иметь значение, что после прекращения процесса около 60° энзимный процесс в силу другого фактора возобновляется. Предположение о том, что включение мescalina в белок происходит в результате действия мescalina на митохондриальную оксидазу. Но при этом инкорпорируется антиоксидант, химическое сродство которого подвергается

дении некоторых условий это оказалось возможным *in vitro*.

Для более детального изучения процесса энзиматического включения аминов в белки мы прежде всего изучили вопрос о непосредственной связи аминоксидаз с процессами инкорпорирования, построив кривые времени и рН. Оказалось, что включение аминов в белки не зависит от активности аминоксидаз.

Все наши эксперименты, проводившиеся в изменявшихся условиях и с добавлением различных веществ, указывают, по-видимому, на наличие какого-то ингибирующего фактора, который можно назвать антиинкорпоративным энзимом. Не элиминировав его, мы получали *in vitro* лишь слабое включение мескалина. Фенилэтиламин же не вступал ни в какую реакцию с белками. Если же гомогенат печени нагревался на короткое время до 55°, то коэффициент инкорпорации возрастал десятикратно, а фенилэтиламин включался в тех же количествах, что и мескалин. В дальнейшем наличие антиинкорпоративного энзима было подтверждено тем, что добавление тирамина вызывало тот же эффект, что и нагревание до 55° (рис. 6).

Когда эксперимент проводился не в присутствии воздуха или кислорода, а в атмосфере азота, то включение не происходило.

Из рис. 7, на котором представлено включение в белки при различных температурах, видно, во-первых, что этот процесс является энзиматическим; во-вторых, что эти энзимы могут иметь лишь белковую природу и, наконец, в-третьих, что после разрушения ферментов процесс включения прекращается. Как видно из рисунка, при температуре около 60° энзимы разрушаются и включение становится невозможным. При температуре же в 100° этот процесс в силу других химических причин, по-видимому, вновь возобновляется.

Предположение о наличии ингибирующего фактора подтверждается и следующим наблюдением. Тирамин чрезвычайно токсичен, а поэтому организм защищен от действия метаболитического тирамина весьма активной тираминоксидазой. Но организм должен быть также защищен от действия инкорпорации тирамина в белки, а поэтому он и вырабатывает антиинкорпоративный фактор, имеющий химическое сродство с тирамином. Если этот фактор *in vitro* подвергается действию тирамина, то он утрачивает

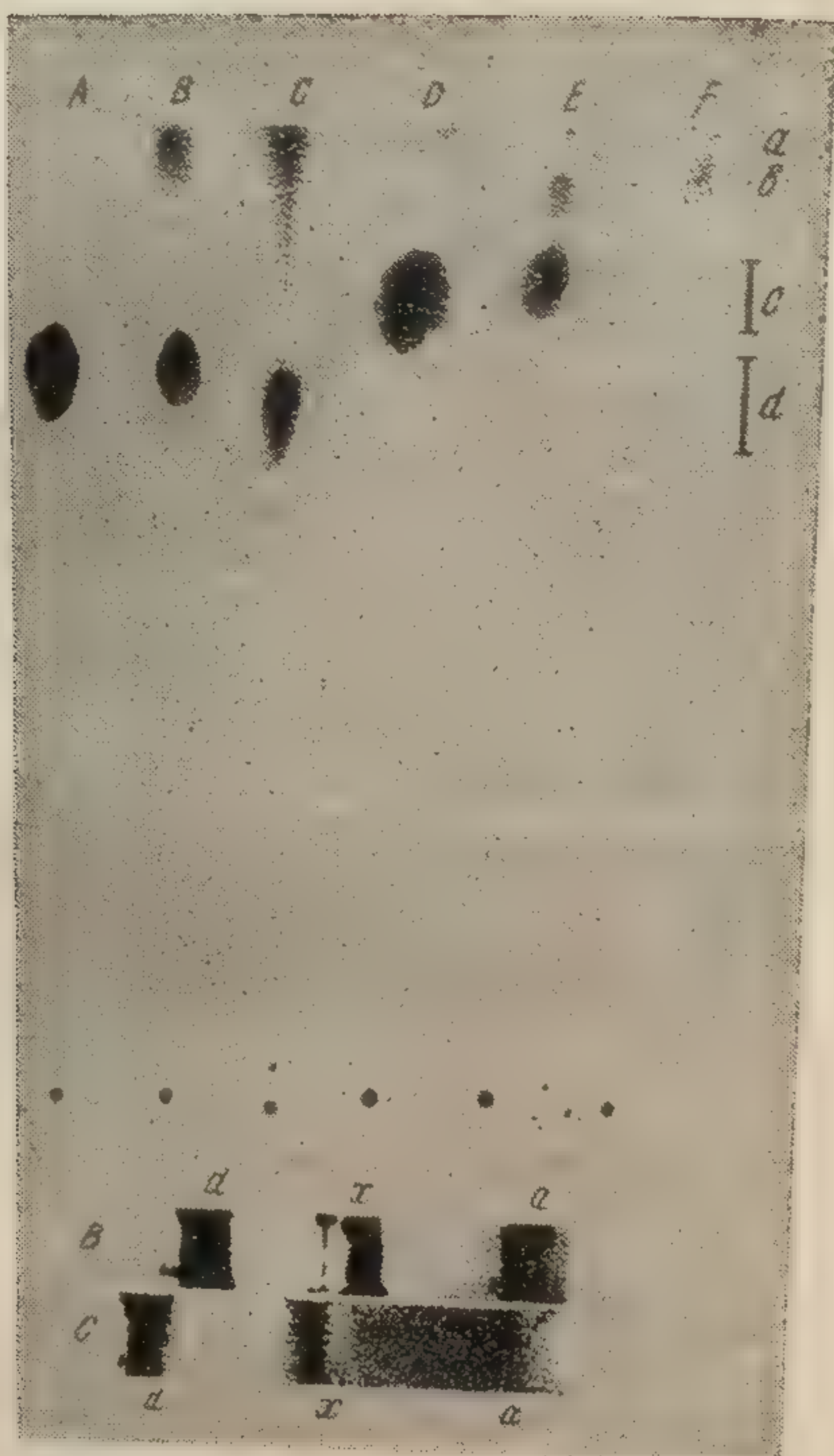


Рис. 8. Внедрение C^{14} -мескалина и C^{14} — РНА (C^{14} - β -фенилэтиламина) в белок гомогенизированной печени мыши при pH 7,3. Вверху — хроматография на бумаге, раствор бутанол—ледяная—уксусная кислота—вода (4:1:5). Внизу — электрофорез на бумаге: натрий-ацетат-вероналовый буфер 0,05 м, pH 8,6.

А — чистый мескалин; В — жидкость после непродолжительного кипячения и центрифугирования мескалина; С — щелочной гидролизат белка печени (мескалин); D — чистый РНА; Е — как в В, но эксперимент с РНА; F — как в С, но эксперимент с РНА; а — триметоксибензилуксусная кислота; б — фенилуксусная кислота; с — РНА; d — мескалин; x — неизвестное. При электрофорезе C^{14} -мескалин всегда добавляется сверху для сравнения. Время — 4 месяца.

свое питание...
могут теперь...
факт, что...
включение меткалина

Добавление
тирам-2
0,0075 м

Добавление
Fe²⁺ 0,005 м

N₂ как газоб
разная фаза

цитоплазма

Рис. 9. Внедрение различных веществ в цитоплазму печени, замороженной при pH 7,3. Мескалин и РНА.

Из приведенных данных ясно, что мескалин, в отличие от РНА, не подвергается гидролизу. На рис. 8 представлено изображение гидролизата, в который был введен радиоактивный мескалин. На этом рисунке видно, что радиоактивный мескалин не подвергается гидролизу, в отличие от РНА.

свое ингибирующее влияние на другие амины, которые могут теперь включаться в белки. Этим и объясняется тот факт, что добавление тирамина значительно активизирует включение мескалина и фенилэтиламина.

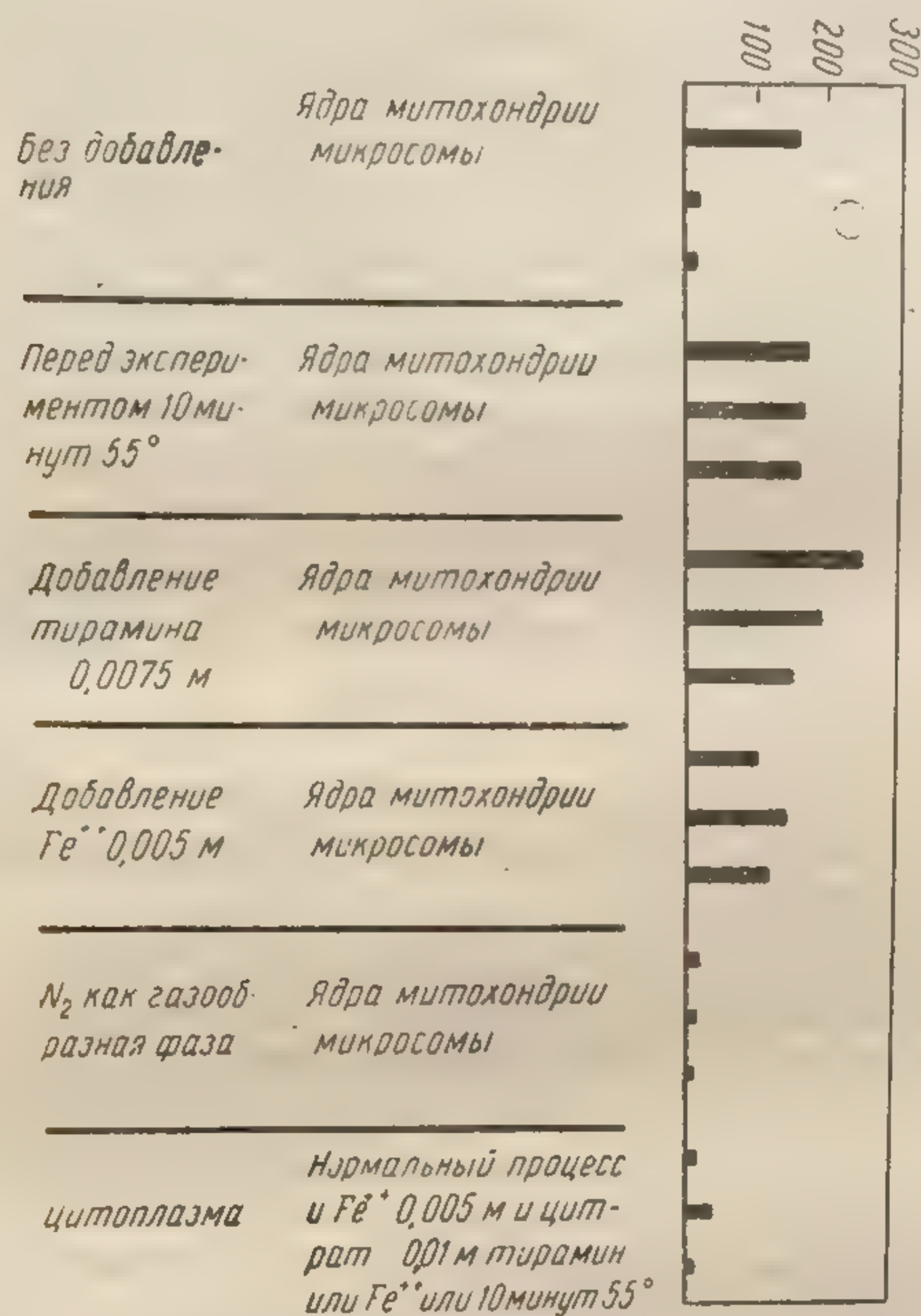


Рис. 9. Внедрение C^{14} -мескалина при различных условиях в клеточное ядро при pH 7,3. Митохондрии, микросомы и цитоплазмы получали из бычьей печени, замороженной в жидком воздухе.

Из приведенных данных можно сделать вывод, что организм недостаточно защищен от аминов, которые, подобно мескалину, отсутствуют в нем в норме.

На рис. 8 представлены данные хроморадиографического изучения гидролизованного белка печени мышей, в который был *in vitro* включен C^{14} -мескалин и C^{14} - β -фенилэтиламин. На этом рисунке видно, что большая часть радиоактивности зависит от включенного и гидролитиче-

ски освобожденного мескалина. Сходную картину обнаруживает и β -фенилэтиламин, но при этом появляются и другие метаболиты.

Дальнейшей задачей исследования было определение того, в каких структурных элементах клетки происходит процесс включения: в цитоплазме, митохондриях, микросомах или в ядрах. Эксперименты с бычьей печенью показали, что процесс включения легко осуществляется в изолированных клеточных ядрах без добавления активаторов. В митохондриях и микросомах интенсивность включения мескалина стала такой же, как в клеточных ядрах, только после нагревания до 55° или после добавления тирамина. В клеточных ядрах же этот процесс нельзя было усилить ни нагреванием, ни добавлением тирамина (рис. 9). В цитоплазме включения добиться не удалось.

Из всего вышесказанного следует, что антиинкорпоративный фактор локализуется в митохондриях и микросомах, но его нет в клеточных ядрах.

Вывод. Включение амина в белки происходит, видимо, следующим образом. *In vivo* специфические ингибирующие факторы предупреждают этот физиологически нежелательный процесс.

Антиинкорпоративный фактор локализуется в митохондриях и микросомах. В клеточном ядре его нет; в отличие от митохондрий и микросом оно не защищено от аминов.

Наши наблюдения позволяют думать, что шизофрения обусловлена хроническим отравлением аминопропинами, которые образуются либо вследствие нарушения функции аминоксидазной системы, либо вследствие изменения активности антиинкорпоративного фактора, либо, наконец, в результате совместного влияния обоих этих дефектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Block W., Ztschr. f. Naturf., 1953, 86, 440—444.
2. Block W. Angewandte Chemie, 1953, 65, 241—242.
3. Block W. Hoppe-Seyler's Ztschr., 1953, 294, 1—12.
4. Block W. Hoppe-Seyler's Ztsch., 1953, 294, 49—56.
5. Block W. Hoppe-Seyler's Ztsch., 1954, 296, 1—10.
6. Block W. Hoppe-Seyler's Ztsch., 1954, 296, 108—121.

7. Block W. Ztschr. f. Naturf., 1953, 86, 440—444.
8. Block W. Angewandte Chemie, 1953, 65, 241—242.
9. Block W. Hoppe-Seyler's Ztschr., 1953, 294, 1—12.
10. Block W. Hoppe-Seyler's Ztsch., 1953, 294, 49—56.
11. Block W. Hoppe-Seyler's Ztsch., 1954, 296, 1—10.
12. Patzig B. u. Block W. Hoppe-Seyler's Ztsch., 1954, 296, 108—121.

7. Block W. u. Block K. Angewandte Chemie, 1952, 64, 166—167.
8. Block W. u. Block K. Chem. Ber., 1952, 85, 1009—1012.
9. Block W., Block K. u. Patzig B. Hoppe-Seyler's Ztsch., 1952, 290, 160.
10. Block W., Block K. u. Patzig B. Hoppe-Seyler's Ztsch., 1952, 290, 230—236.
11. Block W., Block K. u. Patzig B. Hoppe-Seyler's Ztsch., 1952, 291, 119—128.
12. Patzig B. u. Block W., Naturw., 1953, 40, 13.

II. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ О СОСТОЯНИЯХ, ВЫЗЫВАЕМЫХ МЕСКАЛИНОМ

Herman C. B. Denber

Экспериментальные методы получения состояний, сходных с естественно возникающими психическими расстройствами, привлекают к себе все большее внимание (27—28). Приведенные здесь клинические данные и теоретические соображения получены в результате проводимых нами в течение 5 лет исследований действия мескалина. Индивидуальные наблюдения проводились над 124 людьми в процессе 203 процедур.

Состояния, вызываемые мескалином. Внутривенное вливание сернокислого мескалина (0,5 г) дает быстрый эффект: появляются тошнота, позывы на рвоту и рвота, потливость, общее недомогание, озноб, странный вкус во рту (например, вкус перечной мяты), головокружение, сердцебиение, позывы на мочеиспускание и дефекацию, судорожные сокращения грудных, затылочных или брюшных мышц и расширение зрачков. Все эти симптомы обычно развиваются в первые же 10 минут. Некоторые испытуемые начинают метаться в паническом страхе. Напряжение, тревога, беспокойство, чувство страха достигают различной интенсивности. У некоторых из них через полчаса возникают иллюзии или галлюцинации. В других случаях они становятся крайне агрессивными и злобными, при этом появляются разрушительные тенденции. Иногда же испытуемые «уходят в себя», не говорят ни слова и впадают в состояние, напоминающее кататонию. В случаях агрессивности и возбуждения испытуемые иногда начинают угрожать членам исследовательской группы, другие же все время сохраняют спокойствие, а некоторые засыпают. Часто отмечаются сексуальное возбуждение, которое выражается либо в абстрактно-символических словах, либо в движениях и жестах. Вообще символические

телодвижения. Нередко
риодически наблюдаю
щин развиваются с
немного словны и сво
ными телодвижениям
нивало проводимое
«ужасное», «незабыв
действием наркотик
«с чем-то вроде опи
ки». Во время со
«мысли проносятся
мелькнуть одна, как
с ума». Давно подавле
ние путем свободных
личных симптомах. Л
ми получают яркое в
при виде закрытой д
вижу вас так, как не
ня, и я не мог выйти»

Клиническое состо
введением мескалина,
нический психоз. Созе
напротив, память пол
ются нарушения ориен
то они не аналогичны
органических психоза
об искусственно вызв
которая «порождает э
вождается утратой во
переживаниями» (25)
ном, нельзя назвать н
ские термины предпол
нообразны, что предск
внет и делает даже не
гноз. Поэтому для опи
ской ситуации мы и п
«состояние, вызываем
О мескалине и диге
ворилось, что они вы
Однако имеется основ
такого рода «модели

телодвижения, нередко с сексуальной окрашенностью, периодически наблюдаются у многих лиц. У некоторых женщин развивалось состояние экстаза. При этом они были немногословны и свои высказывания сопровождали медленными телодвижениями, словно во сне. Большинство рассматривало проводимое испытание как нечто «страшное», «ужасное», «незабываемое». Наркоманы сравнивали его с действием наркотиков, а страдавшие алкоголизмом — «с чем-то вроде опьянения» или «с похмельем после выпивки». Во время состояния, вызываемого мескалином, «мысли проносятся так быстро, что не успевают промелькнуть одна, как является уже другая, словно сходишь с ума». Давно подавленные инстинкты проникают в сознание путем свободных ассоциаций и выражаются в различных симптомах. Личные связи с окружающими образами получают яркое выражение путем перенесения. Так, при виде закрытой двери испытуемый говорит: «Я ненавижу вас так, как ненавидел своего отца: он запирал меня, и я не мог выйти».

Клиническое состояние, вызываемое внутривенным введением мескалина, не может рассматриваться как органический психоз. Сознание не помрачено, нет амнезии, — напротив, память полностью сохранена. Если и наблюдаются нарушения ориентировки во времени и пространстве, то они не аналогичны тем, которые имеют место при чисто органических психозах (24). Здесь можно говорить лишь об искусственно вызванной экзогенной «интоксикации», которая «порождает эмоциональное возбуждение и сопровождается утратой волевого контроля над аффективными переживаниями» (25). Состояние, вызываемое мескалином, нельзя назвать неврозом или психозом. Нозологические термины предполагают какое-то симптоматологическое единообразие, а реакции на мескалин настолько разнообразны, что предсказать их нет никакой возможности. Это бесконечное разнообразие проявлений крайне затрудняет и делает даже невозможным психиатрический диагноз. Поэтому для описания этой своеобразной динамической ситуации мы и предпочитаем пользоваться термином «состояние, вызываемое мескалином».

О мескаLINE и диэтиламиде лизергиновой кислоты говорилось, что они вызывают «модельные психозы» (14). Однако имеется основание сомневаться в возможности такого рода «моделирования» ввиду пестроты клинической

симптоматологии эндогенных психозов. Само это понятие допускает весьма широкое толкование, хотя его и пытались оправдать тем, что оно практически полезно. Предпочтительно все же отказаться от термина «модель», поскольку возможность сравнивать фармакологически вызываемые состояния с эндогенными психозами все еще сомнительна (23).

Фармакологические вещества, изменяющие поведение, получили название галлюциногенов. Как известно, при эндогенных психотических состояниях галлюцинации представляют собой явления вторичные и не часто встречающиеся. Цветные галлюцинации редки. Думать, что фармакологически вызываемые состояния эквивалентны эндогенным психозам, — значит в корне извращать вопрос. Мы можем лишь констатировать, что такой-то фармакологический агент вызывает состояние, сходное с естественными заболеваниями, и сопровождается нарушением поведения, расстройством процессов восприятия и мышления. В этом смысле можно говорить о «мескалиновом психозе» как экспериментальном аналоге эндогенного психического заболевания. Дальнейшее же распространение этой аналогии может проводиться лишь с большой осторожностью.

Взаимодействие между субъектом, исследователем и средой. Наши исследования проводились в рамках психофизиологических корреляций. Психологические переживания и физиологические функции взаимосвязаны: первые влияют на вторые и наоборот. То, что происходит в определенных отделах мозга, нельзя рассматривать обособленно, поскольку все участки взаимосвязаны многочисленными неврологическими путями (13). Говоря о недостатке или об избытке того или иного эндогенного вещества как о специфических факторах психозов, забывают о взаимосвязи и взаимодействии генетических, анатомических, нейрофизиологических, психологических и культурных факторов (2).

Для тщательного изучения состояний, вызываемых мескалином, необходимо уделять внимание не только личности испытуемого, но и среде, и самому исследователю, как это делали Hyde и сотрудники (17, 21, 26). Угрозы и агрессия больного могут вызвать бессознательную защитную реакцию со стороны исследователя, на что, в свою очередь, последует ответная реакция испытуемого. Необ-

ходимо внимательно
различных сил. для то
следовательность явл
тивания действий нес
ный фактор как самог
вания. Выбор субъекта
ченных данных и даже
лее глубокие корни, че
взгляд. Исследователь
том самоанализа, ибо
можен всеобъемлющий
ных, равно как и прави
таминирующих момент
nants of the countertrans

При условии учета к
резкие различия между
между собой субъектов
ными. С изменением сре
нению и вызванные мес
Полученные на первых
ворят о том, что завязыв
высказываемых ассоциац
нять состояния, вызыва
из того, что периферия,
собой источник центро
активизировать различн
пирует на перцептуальн
ной обстановке так, как
часто приводит к возник
свободных ассоциаций в
ных галлюцинаций може
нялось в подсознании. Ч
большому выключить зр
ли на человека, нахо
линового стресса, влия
ских воздействий? Эти
время.

Тревога в перио
го мескалином. Тре
зываемого мескалином
ством метода свободных
драматическому разреш
ся. Использование мо

ходимо внимательно наблюдать за этим взаимодействием различных сил, для того чтобы правильно истолковать последовательность явлений (1, 4, 22). Бессознательная мотивация действий исследователя представляет собой мощный фактор как самого эксперимента, так и его истолкования. Выбор субъекта, методология, подход, анализ полученных данных и даже выводы — все это имеет гораздо более глубокие корни, чем может показаться на первый взгляд. Исследователь должен сам постоянно быть предметом самоанализа, ибо лишь при этом условии будет возможен всеобъемлющий анализ экспериментальных данных, равно как и правильное понимание и оценка «контаминирующих моментов противоперенесения» («contaminants of the countertransference») (1).

При условии учета комплекса «исследователь — среда» резкие различия между данными исследования сходных между собой субъектов могут оказаться весьма интересными. С изменением среды, возможно, подвергнутся изменению и вызванные мескалином клинические явления. Полученные на первых стадиях исследования данные говорят о том, что завязывание глаз суживает круг свободно высказываемых ассоциаций. Теоретически возможно изменять состояния, вызываемые мескалином, если исходить из того, что периферия, т. е. внешний мир, представляет собой источник центростремительных стимулов, способных активизировать различные нейронные пути. Больной реагирует на перцептуальные искажения в экспериментальной обстановке так, как если бы они были реальными, что часто приводит к возникновению чувства тревоги. Поток свободных ассоциаций в связи с возникновением различных галлюцинаций может вызвать в памяти то, что сохранялось в подсознании. Что же должно произойти, если больному выключить зрительное восприятие? Оказывает ли на человека, находящегося в состоянии мескалинового стресса, влияние выключения периферических воздействий? Эти вопросы изучаются в настоящее время.

Тревога в период состояния, вызываемого мескалином. Тревога есть основа состояния, вызываемого мескалином (9). Анализ симптомов посредством метода свободных ассоциаций может привести к драматическому разрешению, хотя и не всегда это удается. Использование мескалина в качестве терапевтического

средства имеет большое значение в плане психодинамических отношений, но ценность его, по-видимому, ограничивается острыми заболеваниями (не выше года). Способность мескалина вызывать тревогу, открывать путь для свободных ассоциаций, стимулировать воспоминания о подсознательных переживаниях и осуществлять «интегративный опыт» (3) — все это делает мескалин ценным средством для экспериментального исследования. Frederking указал, что исследователь, пользующийся этим средством, сам должен подвергнуться такого рода опыту (15). Самонаблюдение с мескалином подтверждает это (5). То же самое следует сказать и относительно диэтиламида лизергиновой кислоты (3). Возникновение тревоги можно предупредить предварительным назначением хлорпромазина, прометазина или диэтазина, благодаря чему клиническая картина значительно изменяется (7). Больные становятся сонливыми, и эффект мескалина оказывается незначительным.

Больные острыми или хроническими психозами по-разному реагируют на мескалин (18). При хронической шизофрении тревога после введения мескалина наблюдается редко, а поэтому клиническая картина мескалинного стресса существенно меняется. Совместное использование мескалина и диэтиламида лизергиновой кислоты или предварительное назначение симпатомиметических аминов (до применения мескалина) могут служить способами активирования больных хроническими психозами.

Анализ химических структур, наиболее пригодных для экспериментального нарушения поведения, свидетельствует о важном значении ароматического кольца с двууглеродно-аминовой связью. Наличие метокси-группы в кольце еще больше усиливает эти свойства. Вот почему следует думать, что аминовый обмен имеет особое значение в патогенезе психотических состояний (8).

Заключение. Полученные данные убеждают нас в том, что мескалин является полезным средством изучения психодинамических и биохимических нарушений у больных психозами. Выводы, которые можно сделать на основании такого рода материала, могут сыграть большую роль в решении основных проблем шизофрении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abramson H. A. J.
2. Bleuler M. Germ.
3. Cohen S. Личное со-
общение.
4. Day J. J. Nerv. Ment.
5. Delay J., Denber
pert M. Ann. Med. P.
6. Denber H. C. B. Ps
7. Denber H. C. B. J. I
8. Denber H. C. B. Psy
9. Denber H. C. B. Stud
10. Denber H. C. B. a.
421—429.
11. Denber H. C. B. a.
463—469.
12. Denber H. C. B. a. M
13. Ervin F. R. a. Buch
behavioral responses t
Meeting. American Psy
nia, November, 1957.
14. Fischer R. J. Ment. S
15. Frederking W. J. Ne
16. Hoffer A., Osmond
100, 29—45.
17. Hyde R. W., von Mer
Dis., 1953, 118, 266—268.
18. Merlis S. J. Nerv. Men
19. Merlis S. a. Denber
542—545.
20. Merlis S. a. Hunter
21. Rinkel M., Hyde R. W.
Am. J. Psychiatr., 1955, I
22. Savage C. J. Nerv. Me
23. Savage C. a. Chalde
405—413.
24. Stevenson I. J. Nerv.
25. Universal English Dictiona
26. Von Mering O., Mori
27. Exp. Psychopat., 1957.
28. The International Symposi
Ann. New York Acad. Sci.,

ЛИТЕРАТУРА

1. Abramson H. A. J. Nerv. Ment. Dis., 1957, 125, 444—450.
2. Bleuler M. German Medical Monthly, 1956, I, 272—275.
3. Cohen S. Личное сообщение.
4. Day J. J. Nerv. Ment. Dis., 1957, 125, 437—438.
5. Delay J., Denber H. C. B., Deniker P., Raclet M. et Ropert M. Ann. Med. Psychol., 1956, 114 (II), 306—309.
6. Denber H. C. B. Psychiat. Quart., 1955, 29, 433—438.
7. Denber H. C. B. J. Nerv. Ment. Dis., 1956, 124, 74—77.
8. Denber H. C. B. Psychotropic Drugs, 1957.
9. Denber H. C. B. Studies on mescaline VIII: psychodynamic observations. Am. J. Psychiat.
10. Denber H. C. B. a. Merlis S. Psychiat. Quart., 1955, 29, 421—429.
11. Denber H. C. B. a. Merlis S. J. Nerv. Ment. Dis., 1955, 122, 463—469.
12. Denber H. C. B. a. Merlis S. Psychopharmacology, 1956.
13. Ervin F. R. a. Buchwald N. A. Correlation of electrical and behavioral responses to brain stimulation. Western Divisional Meeting. American Psychiatric Association, Los Angeles, California, November, 1957.
14. Fischer R. J. Ment. Sci., 1954, 100, 623—631.
15. Frederking W. J. Nerv. Ment. Dis., 1955, 121, 262—266.
16. Hoffer A., Osmond H. a. Smythies J. J. Ment. Sci., 1954, 100, 29—45.
17. Hyde R. W., von Mering O. a. Morimoto K. J. Nerv. Ment. Dis., 1953, 118, 266—268.
18. Merlis S. J. Nerv. Ment. Dis., 1957, 125, 432—434.
19. Merlis S. a. Denber H. C. B. J. Nerv. Ment. Dis., 1956, 123, 542—545.
20. Merlis S. a. Hunter W. Psychiatr. Quart., 1955, 29, 430—432.
21. Rinkel M., Hyde R. W., Solomon H. C. a. Hoagland H. Am. J. Psychiatr., 1955, III, 881—895.
22. Savage C. J. Nerv. Ment. Dis., 1957, 125, 434—437.
23. Savage C. a. Cholden L. J. Clin. Exp. Psychopath., 1956, 17, 405—413.
24. Stevenson I. J. Nerv. Ment. Dis., 1957, 125, 438—442.
25. Universal English Dictionary. H. C. Wyld, 1956.
26. Von Mering O., Morimoto K., Hyde R. W. a. Rinkel M. Exp. Psychopat., 1957.
27. The International Symposium on Psychotropic Drugs, Italy, May, 1957.
28. Ann. New York Acad. Sci., 1957, 66, 417.

МЕТАБОЛИТЫ ЭПИНЕФРИНА

МЕТАБОЛИТЫ ЭПИНЕФРИНА
И ИХ ОТНОШЕНИЕ К ШИЗОФРЕНИИ*Abram Hoffer*

Химическая близость эpineфрина (адреналина) к мескалину навела на мысль о том, что метаболиты эpineфрина (т. е. промежуточные вещества обмена эpineфрина) могут играть активную роль в этиологии психоза. В данной статье Hoffer рассматривает вопрос об отношении метаболитов эpineфрина к шизофрении.

* * *

Введение. Эpineфрин, этот важнейший продукт мозгового вещества надпочечников, явно связан с состоянием тревоги, а может быть и с настроением вообще. Вещества, которые препятствуют деятельности энзимов, участвующих в метаболизме эpineфрина (бензедрин, декседрин, марсилид), вызывают эйфорию, хотя они же парадоксальным образом могут вызвать у некоторых лиц и депрессию. Уже много лет назад возникла мысль о связи эpineфрина с психическими расстройствами. DeJong (4), в поисках кататоногенных средств, исследовал группу веществ, до известной степени сходных по своей структуре с эpineфрином и мескалином. Osmond и Smythies (21) подчеркнули необходимость дальнейших исследований эpineфрина и его метаболитов. В 1954 г. в результате проведения экспериментов с LSD была выдвинута гипотеза (25) о том, что какое-то отклонение в адреналиновом цикле может быть важным, хотя и не единственным фактором в происхождении психозов. Немного позднее Hoffer, Osmond и Smythies (14) показали, что адренохром, одно из десяти известных продуктов окисления адреналина, обладает психотомиметическими свойствами, и отнесли его

к галлюциногенным
производным эpineфрина
гипотезу о том, что
шизофреническими психозами
В круг вопросов
его метаболитами
хоты, сходные с
числе и токсическими
я подразумеваю
in vivo, в частности
одно вещество, во
хрома либо с адренохромом
рильными соединениями
клинический синдром
изменениями в мыслях
эмоциями, а также в по-
стройствами двигателя
ентировке, памяти
Эта диагностическая
ных клинических оценок
этиологией, поскольку
висит и от личности
отличаться от характера
сти на эту разрушительную
ны, как и на многие другие
постановке диагноза
гут. Наоборот, перенос
лишь запутали вопросы
которые произошли
ствующим ее состоянием
синдромы с известными
ческое заболевание
спикации и т. п. Шизо-
токсических психозов
характерно расстройство
знания.
Термин «токсический психоз»
сбивает с толку экологов
применяется к состоянию
диетиламидом лизергиновой
применим. С клинической
хоз есть: а) психоз, вызванный
мического вещества
Биохимия психозов

к галлюциногенам. Дальнейшие исследования с другим производным эпинефрина — адренолютином, подтвердили гипотезу о том, что эти химические вещества связаны с шизофренными психозами.

В круг вопросов должны быть включены эпинефрин с его метаболитами, шизофрения и экспериментальные психозы, сходные с ней более чем какие-либо другие, в том числе и токсические. Под эпинефриновыми метаболитами я подразумеваю его производные, полученные *in vitro* и *in vivo*, в частности же адренохром, адренолютин и еще одно вещество, возникающее при взаимодействии адренохрома либо с аскорбиновой кислотой, либо с сульфгидрильными соединениями. Под шизофренией же я понимаю клинический синдром, отличающийся патологическими изменениями в мышлении и восприятии, неадекватными эмоциями, а также галлюцинациями, иллюзиями и расстройствами двигательных функций при нормальной ориентировке, памяти и сознании.

Эта диагностическая группа выделена путем тщательных клинических описаний, но не объединена единой этиологией, поскольку последняя неизвестна. Она не зависит и от личности больного, которая может полностью отличаться от характера самой болезни. Реакции личности на эту разрушительную болезнь столь же многообразны, как и на многие соматические заболевания, и при постановке диагноза никоим образом учитываться не могут. Наоборот, персоналистические теории шизофрении лишь запутали вопрос. Диагноз зависит от изменений, которые произошли в личности по сравнению с предшествующим ее состоянием. Сюда не включаются сходные синдромы с известной этиологией, как, например, органическое заболевание мозга, лихорадочное состояние, интоксикации и т. п. Шизофрению нужно строго отличать от токсических психозов (термин этот неточен), для которых характерно расстройство памяти, ориентировки и сознания.

Термин «токсический психоз» вот уже несколько лет сбивает с толку экспериментальную психиатрию, так как применяется к состояниям, вызываемым мескалином и диэтиламидом лизергиновой кислоты, к которым он неприменим. С клинической точки зрения токсический психоз есть: а) психоз, вызванный введением известного химического вещества, и б) психоз, характеризующийся

изменениями в ориентировке и т. д. До появления мескалина эти два определения были совместимы, ныне же они друг друга исключают. В свете этих определений тараксения, вещество, получаемое из крови больных шизофренией (8), вызывает не шизофрению, а токсический психоз в смысле определения «а», но не «б». Совершенно очевидно, что он не может действовать в обоих направлениях в одно и то же время.

Под психотомиметическими средствами я подразумеваю группу химических соединений, вызывающих такой клинический синдром, который по форме ближе к шизофрении, чем к токсическому психозу. Степень спутанности и дезориентации должна быть минимальной по сравнению с интенсивностью перцептуальных и интеллектуальных нарушений. С этой точки зрения приходится исключить обширную группу веществ, которые вызывают состояние спутанности, будучи применены в дозах, обеспечивающих возможность психологических исследований (например, наллин) (23), или в дозах, близких к токсическим в физиологическом смысле (например, атропин).

Гомеопатический образ мышления нужно отбросить как архаический и ненаучный. Определение дозы как большой или малой само по себе лишено смысла. Более удовлетворительным критерием было бы отношение дозировки, обеспечивающей эффективный психологический эксперимент, к средней смертельной дозе для животных. Психотомиметические средства могут быть подразделены, с одной стороны, на вызывающие зрительные нарушения, как, например, мескалин и диэтиламид лизергиновой кислоты (галлюциногены), а с другой стороны, на приводящие к изменениям в личности и в мышлении при минимальных изменениях зрительных восприятий (например, адренохром и адренолютин).

Гипотеза о том, что метаболиты эпинефрина играют какую-то роль в этиологии шизофрении, не означает, что они являются единственной причиной этой болезни. Любое нарушение обмена само по себе может быть не более чем звеном патогенеза. Конечная клиническая дезорганизация должна быть выражена в терминах личностной реакции на расстройства внутренней или внешней функции. Таким образом, указанные метаболиты являются необходимым условием возникновения болезни, но исчерпывающего объяснения ее они еще не дают.

Для выяснения связи
и шизофренией важно
представляют, вызывают
имеется ли в организме
образуются, и наконец,
ствоящих данное пред
Субстрат. Связь э
ясна. Считается, что кон
рина в сыворотке крови
около 3 μ г на 1 л (прав
ния экскреции обычно п
ми методами, которые не
дартам). Колебания в ко
ротке крови при различ
малы. Недавние же иссле
щего метода показали, что
личества эпинефрина, вы
кретируется в мочу в вид
возможно, что дневная про
больше, чем предполагало
организме значительно ш
вает удивление то обстоя
авторы исследовали количе
элементах крови, главным
эпинефрин активно поглощ
он выделяется при гемоли
щает его ткань миокарда
площадке клетками, свобо
ке крови не может служи
ботки. Возможно, что отн
свободным эпинефрином
изотерме. Пересчет показы
чения свободного эпинефр
рост связанного эпинефр
содержащей клетки и сыв
эпинефрина в равновесии
ботки и разрушения и от
Другими словами, это знач
эпинефрина могут давать
свободной концентрации э
гут создавать эффективн
ство эпинефрина внутри
в большем соответствии

Для выяснения связи между метаболитами эпинефрина и шизофренией важно прежде всего знать, что они собой представляют, вызывают ли они психическое нарушение, имеется ли в организме тот субстрат, из которого они образуются, и, наконец, какова система энзимов, осуществляющих данное преобразование.

Субстрат. Связь эпинефрина с состоянием тревоги ясна. Считается, что концентрация не связанного эпинефрина в сыворотке крови чрезвычайно низка, а именно около 3 μg на 1 л (правда, следует учесть, что исследования экскреции обычно производились такими химическими методами, которые не соответствуют нынешним стандартам). Колебания в концентрации эпинефрина в сыворотке крови при различных заболеваниях поразительно малы. Недавние же исследования с помощью трассирующего метода показали, что весьма малая часть общего количества эпинефрина, вырабатываемого в организме, экскретируется в мочу в виде известных аминов (6). Вполне возможно, что дневная продукция эпинефрина значительно больше, чем предполагалось прежде, и что функции его в организме значительно шире, чем это считалось. Вызывает удивление то обстоятельство, что лишь немногие авторы исследовали количество эпинефрина в клеточных элементах крови, главным образом в эритроцитах. *In vivo* эпинефрин активно поглощается эритроцитами, из которых он выделяется при гемолизе. Столь же энергично поглощает его ткань миокарда (24). Поскольку эпинефрин поглощается клетками, свободное его содержание в сыворотке крови не может служить показателем общей его выработки. Возможно, что отношение между связанным и свободным эпинефрином соответствует адсорбционной изотерме. Пересчет показывает, что при небольшом увеличении свободного эпинефрина происходит большой прирост связанного эпинефрина. Это означает, что в системе, содержащей клетки и сыворотку, количество свободного эпинефрина в равновесии зависит от скорости его выработки и разрушения и от прочности связи с эритроцитами. Другими словами, это значит, что колебания в выработке эпинефрина могут давать весьма небольшие изменения в свободной концентрации его в сыворотке. Эритроциты могут создавать эффективную буферную систему. Количество эпинефрина внутри эритроцитов находится, очевидно, в большем соответствии с его продукцией.

Более поздние исследования показали, что дневная выработка эпинефрина у человека может достигать 10—25 мг, а при еще большем раздражении надпочечников — и более высоких показателей.

Можно было бы думать, что норэпинефрин в организме также в состоянии действовать как субстрат, но это вряд ли имеет место. *In vitro* норэпинефрин образуется с трудом, а в чистом виде изолировать его вообще не удавалось.

Энзимы. Доказано существование энзимов, которые могут превращать эпинефрин в адренохром *in vitro*, но до недавнего времени не было прямых доказательств наличия энзимов, которые действуют на эпинефрин *in vivo*. В последнее время Leach и Heath (16, 17) сообщили, что эпинефрин, добавленный к сыворотке больного шизофренией, вскоре превращается в новое вещество с максимальным поглощением в спектрофотометре DU при 395. Такие же превращения происходят и в крови здоровых людей, но при шизофрении это наблюдается в большей степени. Так как превращение ускоряется ионами меди и задерживается цианидом (обычно встречающимся в медьсодержащих оксидазах), то эти авторы предположили, что данное превращение вызывается церулоплазмином, медьсодержащим энзимом, который содержится в сыворотке крови. Адренохром, будучи добавлен к сыворотке крови, превращается в новое вещество еще быстрее. Hoffer и Kenyon (9) показали, что это новое вещество есть адренолутин, который также представляет собой окисленный дериват эпинефрина.

В присутствии кислорода эпинефрин легко самоокисляется *in vitro* в адренохром. Однако скорость этого превращения в сыворотке по способу Leach и Heath значительно выше, чем при самоокислении. Согласно данным Rayza (22) и нашим собственным наблюдениям, превращение эпинефрина в адренохром есть энзимный процесс, но дальнейшее превращение адренохрома в адренолутин или в лейкосоединение происходит при каталитическом влиянии сульфгидрильных соединений типа цистеина и др. в присутствии небольших количеств гемоглобина. Свежий гемоглобин быстро превращает адренохром в адренолутин.

Церулоплазмин вызывает легкие изменения в поведении обезьян (8). Так как эти изменения невелики и так как уровень церулоплазмина может быть повышен не только при шизофрении, а например, при инфекционных

заболеваниях, в последних стадиях беременности и т. д., то Leach и Heath пришли к выводу, что у него нет специфических связей с шизофренией. Вывод этот, однако, не обязателен. Возможно, что условия, связанные с высокой концентрацией церулоплазмина, могут в течение ряда месяцев вызывать психические изменения, характерные для шизофрении. Приступ шизофрении подготавливается исподволь. Эта подготовительная стадия длится не менее 18 месяцев, а может быть и дольше.

Изолируя церулоплазмин, Heath и др. (8) открыли связанное с ним вещество, тараксеин, к которому, вероятно, примешивается церулоплазмин. Его химические свойства окончательно еще не исследованы. Он может окислять эпинефрин, хотя возможно, что это окисление обусловлено контаминирующим его церулоплазмином (Leach) (15). У обезьян тараксеин воспроизводит картину кататонии, а на электроэнцефалограмме появляются типичные для больных шизофренией волны, характерные для электроактивности перегородочной (септальной) области мозга. Это подтверждено многочисленными экспериментами на людях (добровольцах). Быстрое введение тараксеина вызывает длящиеся до 2 часов изменения, поразительно напоминающие кататонию. Они также очень сходны с явлениями, которые вызывает введение бульбокапнина (5). Введение больным шизофренией в состоянии ремиссии тараксеина обостряет болезнь и восстанавливает характерную картину электроэнцефалограммы.

Возможно, что активность галлюциногенов отчасти опосредствована образованием метаболитов эпинефрина. LSD вызывает фазовые изменения в концентрации эпинефрина во все время опыта (18). Heath и Leach (7) сообщили, что под влиянием LSD заметно усиливается превращение эпинефрина в адренолутин и что вообще вещества, после введения которых на электроэнцефалограмме появляются характерные для шизофрении пики, также повышают скорость превращения эпинефрина. Вполне возможно, что адреноксидаза представляет собой адаптивный фермент и что увеличение ее концентрации вызывает увеличение секреции эпинефрина. Само собой разумеется, что, поскольку ферментные реакции не определяют конечной стадии процесса, а лишь ускоряют превращение, общая выработка адренолутина не может служить мерой концентрации фермента. Rayza (22) подтвердил это, показав, что

LSD повышает в 3 раза содержание энзима. Он измерил количество сыворотки крови, необходимое для этой трансформации, что является лучшим способом определения концентрации энзима.

Дериваты. Более ранние опыты с внутривенным вливанием адренохрома (14) показали, что он может вызвать продолжающиеся несколько дней изменения мышле-

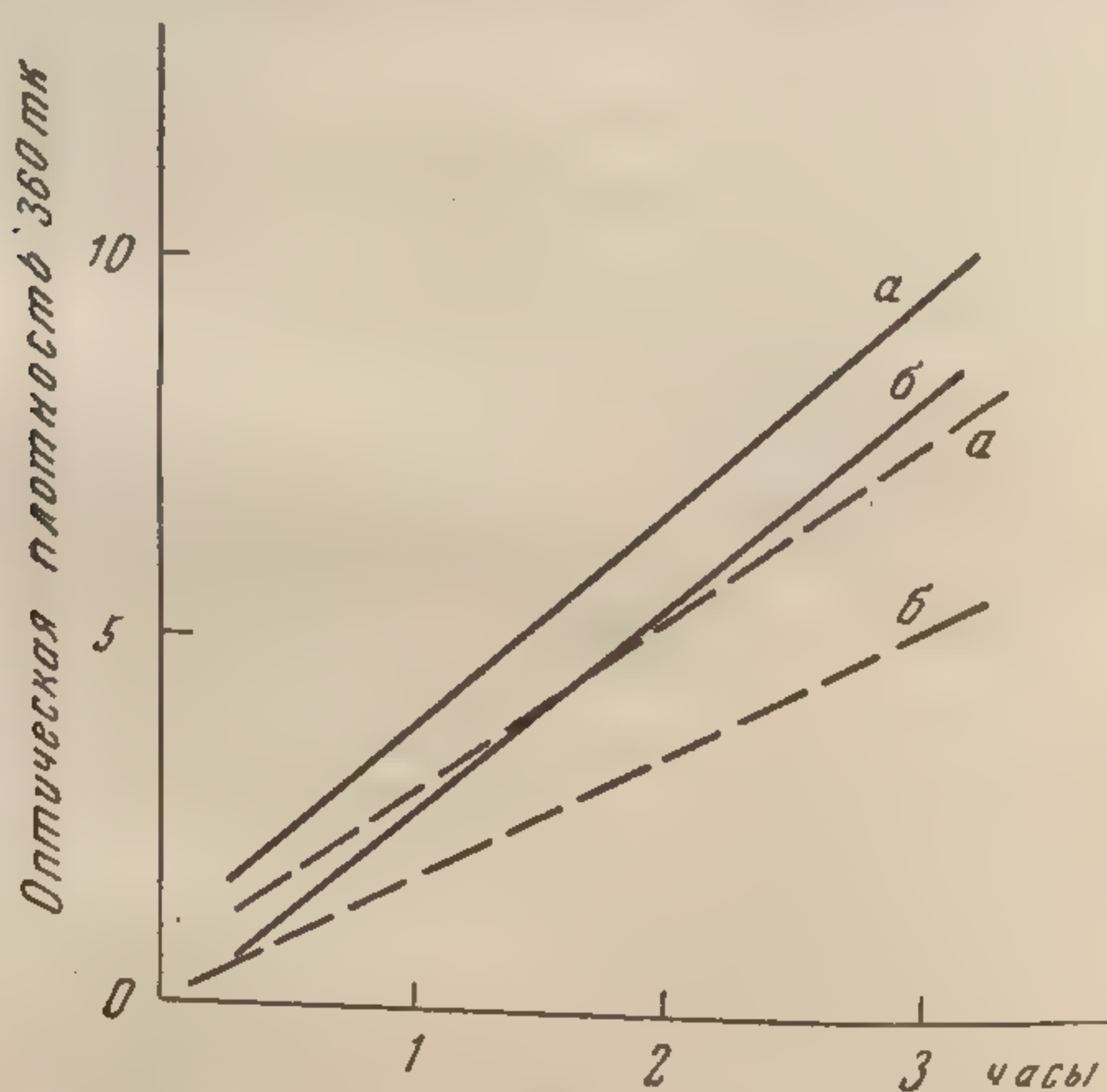


Рис. 1. Действие LSD на концентрацию энзимов до введения этого средства (прерывистая линия) и 2 часа спустя после введения (сплошная линия).
а — 1 мл сыворотки; б — 3 мл сыворотки.

ния, восприятий и настроения, а также личностные изменения. Лицо, подвергшееся действию галлюциногенов, сообщило, что хотя эти изменения и отличаются от изменений, вызываемых мескалином и LSD-25, интенсивностью расстройств зрительных восприятий, но во многом сходны с ними.

После внутривенного введения галлюциногенов больным хронической эпилепсией (22) возникали сдвиги на электроэнцефалограмме при минимальных психологических изменениях. В одном случае, где у больного предполагались малые припадки эпилепсии, вслед за введением адренохрома возник шизофреноподобный психоз, длив-

шийся несколько месяцев. Однако больные хронической эпилепсией с явлениями деградации не в состоянии рассказать о психологических изменениях, а кроме того, они, по-видимому, реагируют на галлюциногены довольно своеобразно.

Адренолютин, который легко образуется с помощью гемоглобина (13) из адренохрома сыворотки, обладает подобными же свойствами; его действия после орального или внутривенного введения изучены весьма тщательно. Он тоже вызывает изменения в мышлении, настроении, восприятии личности и также вызывает состояние тревоги (11, 12). В высшей степени характерно внезапное прекращение состояния тревоги у добровольцев. Это особенно демонстративно там, где начальная тревога очень интенсивна. При внутривенном введении адренолютина вызывает у некоторых выраженное чувство утомления и расслабленности. Один из испытуемых добровольцев сравнил это чувство с состоянием после 100-ярдового пробега или непосредственно после полового акта. Через час чувство усталости проходило. В некоторых случаях не возникало тревоги в течение нескольких дней и даже до двух недель. Это обстоятельство и навело на мысль, что одна из функций адренолютина состоит в ослаблении субъективного ощущения тревоги, вызванного эпинефрином. В одном из недавно проведенных испытаний больному, страдавшему в течение 3 лет состоянием напряженности и тревоги, было введено внутривенно 25 мг адренолютина. До вливания электроэнцефалографические отклонения были незначительны, а после него они возросли. На следующий день больной заявил своему врачу, что впервые за 3 года он большую часть дня провел спокойно.

Даже при незначительной тревоге или полном ее отсутствии многие во время опыта не в состоянии ни ясно мыслить, ни решать вопросов, требующих в известной степени абстрактных рассуждений. Эти лица менее способны к аргументации, им труднее истолковывать пословицы, их отношение к собеседникам недоброжелательное, а их мышление как во время, так и после эксперимента часто носит параноидный характер. От них нередко можно услышать странные, неадекватные ответы.

В 3 случаях у подобных лиц не удалось выявить параноидных переживаний в связи с тем, что они, следуя возникшему у них внутреннему убеждению, решили не быть

откровенными с экспериментатором, хотя до инъекции их просили подробно рассказывать о своих мыслях и чувствах. Все эти перемены происходили при сохранении нормальных мнестических функций, правильной ориентировки и ясном сознании.

Перемены в настроении обычно носили депрессивный характер. В некоторых случаях депрессия затягивалась до двух недель, и в это время она легко реактивировалась посредством физиологического стресса. В одном случае применение адренохрома вызвало 4 дня спустя состояние депрессии, которая по интенсивности достигла степени психотической.

Отчетливые изменения личности обычно выражались в отсутствии сознания болезни, хотя для родных и знакомых испытуемого эти болезненные сдвиги были совершенно очевидны. Один общительный и жизнерадостный студент-медик вначале во время проведения испытания почти не изменил своего обычного поведения, но к вечеру того же дня стал раздражителен, а поведение его было настолько странным, что это испугало его невесту. В последующие две недели он перестал интересоваться медицинскими занятиями, начал опаздывать на лекции, избегал своих близких, друзей. Его мать, которая ничего не знала об этом эксперименте, была встревожена его необычным поведением, злобностью и бестактностью в обществе. В течение всего этого времени он ежедневно ощущал, что накануне был нездоров. Спустя две недели его ощущение «вчерашнего дня» перестало уже отличаться от ощущения текущего дня, и все болезненные явления прошли. Этот опыт поразительно сходен с таким же опытом, проведенным еще раньше с другим студентом-медиком (11).

Зрительные восприятия обычно претерпевают незначительные изменения, но у некоторых индивидуумов они могут быть вызваны с помощью стробоскопа. Иногда испытуемые с трудом фиксируют предметы, порой жалуются на диплопию, а в некоторых случаях при стробоскопии возникают галлюцинации.

Для ранних стадий шизофрении весьма характерны изменения в мышлении и поведении, сопровождающиеся вначале чувством тревоги, которое затем уменьшается. При этом сознание болезни отсутствует. Все эти эмоциональные и поведенческие симптомы вызывались в наших опытах как адренохромом, так и адренолютином.

Эти наблюдения подтверждены и экспериментами на животных (26). Как адренохром, так и адренолютин, введенные в мозговые желудочки кошкам, вызывали у них продолжавшиеся около 24 часов изменения в поведении и повышение полового влечения, что сопровождалось электроэнцефалографическими отклонениями. Эти изменения носили более драматический характер, чем те, которые наблюдаются при введении LSD, но они были слабее, чем при введении мескалина. 50 μ г LSD в состоянии вызвать у большинства добровольцев заметные изменения, у кошек же 15 μ г, т. е. 30% указанной для человека дозы, вызывают более слабые сдвиги. 25 μ г адренолютина вызывают у человека заметные нарушения, в то время как доза от 125 μ г до 1 мг, т. е. около 4% дозы, указанной для человека, у кошек вызывает заметное изменение поведения. Относительно наиболее активным из этих веществ является мескалин. Так, если для получения такого же эффекта, как при введении адренохрома и адренолютина, для человека требовалась доза 250 мг, то для кошек она оказалась равной всего 1 мг.

Адренохром, подобно другим галлюциногенам, явно искажает форму паутины, которую плетет садовый паук. Этот эффект не наблюдается при использовании семикарбазона (28).

Ввиду указания Osmond и Smythies (21) на то, что метилирование фенольного гидроксила эпинефрина может играть известную роль в патогенезе шизофрении, саскачеванская группа попыталась получить это соединение (10). Она исходила из предположения, что блокирование гидроксильных групп устранит прессорную активность эпинефрина и раскроет галлюциногенные свойства. Недавно Armstrong и McMillan (1) показали, что гомованилиновая кислота (метоксисоединение) является важным метаболитом нор-эпинефрина, а может быть, и эпинефрина. Это наводит на мысль, что в некоторых случаях оба гидроксила могут быть метилированы и что производные эпинефрина приобретают психотомиметические свойства при следующих условиях: а) когда гидроксилы метилированы или, возможно, взаимосвязаны и б) в случае структур, у которых имеет место перегруппировка двойной связи, как в адренохроме и адренолютине.

Сочетание дериватов и субстрата. Эпинефрин с течением времени самоокисляется. Поступающий в

продажу эpineфрин содержит стабилизаторы. Тем не менее в отдельных случаях он меняет окраску и в конце концов при хранении чернеет. Поэтому лекарственные препараты содержат наряду с эpineфрином различные окисленные дериваты. Такой эpineфрин при введении иногда вызывал изменения, схожие с шизофреническими. Osmond и Hoffer (20) недавно обстоятельно описали опыт с больным, страдающим астмой, которому в течение многих лет давали по несколько раз в день эpineфрин. Несколько месяцев назад он стал пользоваться флаконом эpineфрина цвета портвейна. Месяц спустя он избавился от астмы, но у него появились особенности восприятия и мышления явно шизофренического характера. Когда лечение эpineфрином было прервано, он постепенно поправился, и его болезнь не возобновилась. Лечение порошкообразным эpineфрином, т. е. в форме ингаляции, оказалось необычайно эффективным. Возможно, что комбинированное применение эpineфрина и продуктов его окисления является могучим фактором, способствующим психологическим изменениям. Исследование некоторых образцов изменившего окраску раствора эpineфрина показало наличие в нем адренохрома.

Заключение. Так как в организме человека имеется эpineфрин (с наличием которого явно связаны состояния тревоги и стресса) и окисляющие его ферменты (может быть, адаптивные), то не удивительно, что в нем образуются окисленные дериваты эpineфрина. По-видимому, в эритроцитах больных шизофренией имеется флюоресцентный фактор и его флюоресценция усиливается аскорбиновой кислотой, тогда как в эритроцитах здоровых людей имеется дериват эpineфрина, который может быть нейтрализован. Это говорит об ферментном различии (может быть, о наличии тараксеина), в силу чего у здоровых людей имеется окисленный дериват эpineфрина, который ослабляет самоощущение чувства тревоги, не вызывая расстройств мозговых функций. При шизофрении же особый фермент вырабатывает химически более активное вещество (по-видимому, адренохром), способное проникать через гемато-энцефалический барьер и нарушать мозговой метаболизм.

С наличием этого соединения внутри эритроцитов может быть связано расстройство промежуточного обмена. Известно, что адренохром задерживает использование

ЛИТЕРАТУРА

1. Armstrong M. D. a. McMillan J. 1946.
2. Baq Z. M. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1946.
3. Bain W. A., Gaunt W. E. a. S. 1946. 233-253.
4. De Jong H. H. Experimental. 1946.
5. De Jong H. H. Hormones, brain. 1946.
6. Heath R. G. a. Leach B. E. C. 1956. analytic Medicine, 1956.
7. Heath R. G. a. Leach B. E. C. 1956. lytic Medicine, 1956.
8. Heath R. G., Martens S. a. L. 1956. Montreal, 1956.
9. Hofer A. a. Kenyon M. Arch. 1956. 437-438.
10. Hoffer A. Letter to Dr. D. A. Sher. 1956. 22.
11. Hofer A. Hormones brain function. 1956.
12. Hofer A. Tranquilizing Drugs. 1957.
13. Hofer A. 1957, личное сообщение.
14. Hofer A., Osmond H. a. S. 1957. 100, 29-45.
15. Leach B. E. Личное сообщение.
16. Leach B. E. a. Heath R. G. A. 1957. 44-450.
17. Leach B. E., Cohen M., Heath R. G. A. 1956. 7-13.
18. Liddell D. W. a. W. 1953. 16, 7-13.
19. Lund A. Acta Pharm. Toxicol. 1953. 16, 7-13.
20. Osmond H. a. Hofer A. 1957. 100, 29-45.
21. Osmond H. a. Hofer A. 1957. 100, 29-45.
22. Osmond H. a. Hofer A. 1957. 100, 29-45.
23. Osmond H. a. Hofer A. 1957. 100, 29-45.
24. Osmond H. a. Hofer A. 1957. 100, 29-45.
25. Rink W. Advances in Cortic. 1954, 15, 259-264.

глюкозы, а недавние исследования показали, что он является мощным ингибитором декарбоксиляции глутаминовой кислоты.

Эти данные о роли эпинефрина в этиологии шизофренного психоза делают нашу гипотезу еще более правдоподобной, чем она казалась нам ранее.

ЛИТЕРАТУРА

1. Armstrong M. D. a. McMillan A. Fed. Proc., 1957, 16, 146.
2. Bacq Z. M. J. Pharmacol. Exp. Therap., 1949, 95, 1.
3. Bain W. A., Gaunt W. E. a. Suffock S. F. J. Physiol., 1937, 91, 233—253.
4. De Jong H. H. Experimental Catatonia, 1945.
5. De Jong H. H. Hormones, brain, function a. behavior, 1955.
6. Heath R. G. a. Leach B. E. Changing Concepts of Psychoanalytic Medicine, 1956.
7. Heath R. G. a. Leach B. E. Changing Concepts of Psychoanalytic Medicine, 1956.
8. Heath R. G., Martens S. a. Leach B. E. Regional Meeting, Montreal, 1956.
9. Hoffer A. a. Kenyon M. Arch. Neurol. Psychiatr., 1957, 77, 437—438.
10. Hoffer A. Letter to Dr. D. A. Shepherd, Upjohn Company, March, 1956, 22.
11. Hoffer A. Hormones brain function and behavior, 1957.
12. Hoffer A. Tranquilizing Drugs., 1957.
13. Hoffer A. 1957, личное сообщение.
14. Hoffer A., Osmond H. a. Smythies J. J. Ment. Sci., 1954, 100, 29—45.
15. Leach B. E. Личное сообщение.
16. Leach B. E. a. Heath R. G. Arch. Neurol. Psychiat., 1956, 76, 444—450.
17. Leach B. E., Cohen M., Heath R. G. a. Martens S. Arch. Neurol. Psychiat., 1956, 76, 635—642.
18. Liddell D. W. a. Weil-Malherbe H. J. Neur. Neurosurg. Psychiatr., 1953, 16, 7—13.
19. Lund A. Acta Pharma. Tox., 1949, 5, 231—247.
20. Osmond H. a. Hoffer A. J. Ment. Sci., 1958, 104, 302—325.
21. Osmond H. a. Smythies J., J. Ment.
22. Payza N. Личное сообщение, 1957.
23. Pennes H. H. a. Hoch P. H. Am. J. Psychiat., 1957, 113, 887—892.
24. Raab W. Advances in Cardiology, 1956.
25. Rinkel M., Hyde R. W. a. Solomon H. C. Dis. Nerv. Syst., 1954, 15, 259—264.

26. Schwarz B. E., Wakim K. G., Bickford R. G. a. Lichtenheld F. R. Arch. Neurol. Psychiatr., 1956, 75, 83—90.
27. Szatmari A., Hoffer A. a. Schneider R. Am. J. Psychiatr., 1955, III, 603—616.
28. West G. B. J. Physiol., 1947, 106, 426—430.
29. Witt P. N. Helv. physiol. et pharmacol. Acta, 1954, 12, 327—337.

70

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ
ПСИХОЗЫ

Paul H. Hoch, H
P. Cattell

Психотические состояния
применением фармакологичес-
можно подразделить на
ые синдромы или органи-

Острый органический синдром характеризуется острым началом, острым делирием как следствие фармакологического действия, сходен с теми, которые вызываются психотропными агентами, и может быть обусловлен следующими чертами: а) спутанность сознания, нарушение внимания, б) расстройство восприятия, галлюцинации, а также слуховые галлюцинации, а также слуховые галлюцинации, подозрительность, обостренная бдительность, б) изменения поведения и двигательные нарушения, в) изменения поведения и двигательные нарушения, г) изменения поведения и двигательные нарушения.

[illegible]

7 •

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ ВЫЗВАННЫЕ ПСИХОЗЫ

*Paul H. Hoch, Harry H. Pennes, James
P. Cattell*

Психотические состояния, развивающиеся вслед за применением фармакологических средств и токсинов, можно подразделить на острые и хронические мозговые синдромы или органические состояния.

Острый органический синдром (острая токсическая реакция, острый делирий, токсический психоз и т. д.) как следствие фармакологического воздействия в основном сходен с теми, которые вызываются другими вредоносными агентами, и может быть охарактеризован следующими чертами: а) спутанность мышления, помрачение сознания, нарушение внимания, памяти и ориентировки; б) расстройство восприятий, преимущественно зрительных, а также слуховые галлюцинации и иллюзии; в) эмоциональная лабильность, обычно на несколько тревожном фоне, подозрительность, беспокойство, иногда эйфория или апатия и, наконец, г) более или менее выраженные изменения поведения и двигательная активность.

Существенным диагностическим критерием синдрома является помрачение и спутанность сознания; остальные симптомы могут наблюдаться лишь частично или вообще отсутствовать.

В отличие от этого хронический органический тип реакции характеризуется в основном снижением интеллекта, а также расстройством ориентировки и памяти на имевшие место в прошлом и настоящие события. Сознание обычно не изменено, расстройства восприятий большей частью не наблюдаются, но нередко встречаются различные варианты расстройства эмоциональных реакций. Острые и хронические органические типы реакции могут

быть вызваны при соответственном индивидуальном пред-
расположении различными фармакологическими средства-
ми, между которыми с биохимической и фармакологиче-
ской точки зрения или имеется мало сходства, или даже
вообще нет ничего общего. Вот неполный перечень аген-
тов, могущих оказывать это действие: а) депрессанты
центральной нервной системы (барбитураты, бромиды,
хлоралгидрат); б) стимуляторы центральной нервной си-
стемы (бензедрин, кофеин); в) анальгетики (аспирин,
ацетанилид); г) вещества, активизирующие или блоки-
рующие вегетативную нервную систему (атропин, скопол-
амин, ди-изопропилфторфосфат); д) местные анестетики
(кокаин); е) антималярийные средства (хинин); ж) алка-
лоиды спорыньи; з) тяжелые металлы (свинец, ртуть
и др.); и) гормоны (тиреондин); к) газы (в том числе
низкие и высокие концентрации кислорода во вдыхаемом
воздухе) и даже л) вода в токсических количествах (1).

Что касается диагноза фармакологических психозов,
то считается, что психиатрическая картина здесь сравни-
тельно малоспецифична. Большое диагностическое значе-
ние имеют сведения об интоксикации, общие соматические
и неврологические данные и анализ биологических жид-
костей и тканей на присутствие токсического агента или
его дериватов.

Возникает ряд вопросов, связанных с проблемой фар-
макологических психозов.

Вызывают ли все же различные фармако-
логические средства различные реакции,
т. е. можно ли выделить специфические
группы симптомов для каждого из этих
средств? Wolff и Curran (25), основываясь на литера-
туре вопроса и своих собственных наблюдениях, пришли
к выводу, что форма и содержание делириозных реакций
не зависят от природы вызывающего их агента, фармако-
логического или какого-либо другого.

Они установили также, что течение и проявление этих
реакций, по-видимому, связаны с интенсивностью и дли-
тельностью функционального расстройства, воздействием
внешних стимулов в период болезни, индивидуальными
свойствами и опытом.

Становится, однако, все более и более очевидным, что
некоторые средства вызывают такие острые психотические
состояния, которые больше походят на функциональные

психозы: чем на острые
собственным наблюдением
вило, вызывают у людей
зорные синдромы с эмоци-
рушения ориентировки.
Эти явления наблюдаются
тогда как острые органиче-
шперечисленных средств
ства. Мескалин и LSD-25
стояния спутанности, но
у очень немногих людей
под влиянием относительно
психологическому действию
вывод, что острая пиктокс-
сходна с действием меска-
Описания картины отр-
ствует о том, что он вызы-
ности, чем три вышеупомя-
ных лиц возможна реакция
Реакции на мескалин
и различить оба эти сред-
ской симптоматики период
можно. LSD-25 вызывает у
цию при фармакологическ-
100 мг), тогда как для экв-
дужно свыше 0,10 г (част-
Какова роль внутр-
горов в структуре п-
ции на фармакологи-
видуальные факторы всех
реакции как со стороны е-
держания. Это было извест-
лишь в этой связи сделати
все люди, считающиеся зд-
хронической органической
концентрация того или ин-
обстоятельства проводились
положение, чувствительное
ная выносливость, но сам-
точно не определен; б) не-
Имеется в виду,

психозы¹, чем на острые органические реакции. По нашим собственным наблюдениям, мескалин и LSD-25, как правило, вызывают у здоровых людей галлюцинаторно-иллюзорные синдромы с эмоциональными сдвигами, но без нарушения ориентировки, интеллекта и памяти (10, 11). Эти явления наблюдаются у большинства индивидуумов, тогда как острые органические реакции на многие из вышеперечисленных средств встречаются обычно у меньшинства. Мескалин и LSD-25 иногда вызывают и острые состояния спутанности, но бывает это, по-видимому, только у очень немногих людей с особым предрасположением и под влиянием относительно больших доз. Подводя итоги психологическому действию марихуаны, Walton делает вывод, что острая интоксикация этим средством весьма сходна с действием мескалина (23).

Описания картины отравления кокаином свидетельствует о том, что он вызывает состояние большей спутанности, чем три вышеупомянутых средства, хотя у отдельных лиц возможна реакция функционального типа (16).

Реакции на мескалин и LSD-25 в основном сходны, и различить оба эти средства на основании психологической симптоматики периода острой интоксикации невозможно. LSD-25 вызывает у многих лиц развернутую реакцию при фармакологически минимальных дозах (менее 100 μ г), тогда как для эквивалентной реакции мескалина нужно свыше 0,10 г (часто 0,50—0,75 г).

Какова роль внутрииндивидуальных факторов в структуре психологической реакции на фармакологические средства? Индивидуальные факторы всех типов участвуют в определении реакции как со стороны ее формы, так и со стороны содержания. Это было известно уже давно, и мы хотели бы лишь в этой связи сделать следующие замечания: а) не все люди, считающиеся здоровыми, отвечают острой или хронической органической реакцией на одну и ту же концентрацию того или иного агента. В объяснение этого обстоятельства проводились такие понятия, как предрасположение, чувствительность, идиосинкразия и пониженная выносливость, но самый механизм этого действия точно не определен; б) не все органические реакции на

¹ Имеется в виду, прежде всего, шизофрения. (Прим. перев.)

данный агент одинаковы у разных индивидуумов. Так, например, в отношении алкогольных психозов один из авторов настоящего сообщения (Р. Н. Носч) обнаружил, что тип развивающегося психоза зависит от особенностей препсихотической личности. Экстровертированный тип преобладает, согласно этим данным, при алкогольной спутанности, при белой горячке и корсаковском психозе, а интровертированный — при остром и хроническом алкогольном галлюцинозе и при параноидных картинах, причем отмечалось, что после прекращения алкогольных эксцессов у больных второй группы параноидные переживания, галлюцинации и иллюзии наблюдаются дольше, чем у больных первой группы (9); в) один и тот же больной может реагировать сходным образом на химически и фармакологически несходные агенты. Это сходство реакций объясняли индивидуальными особенностями и опытом личности, а также содержанием самого психоза (20).

Эти данные подтверждаются наблюдениями Wolff и Surran, которые отмечали, что личностные факторы способствуют определению формы и содержания делириозных реакций на различные вредные воздействия (25); г) другой сотрудник настоящей группы (Н. Н. Pennes) с несколько иной точки зрения подверг анализу реакции ряда больных шизофренией на независимо друг от друга вводимые четыре препарата (амитал, первитин, мескалин и LSD-25) и нашел, что 28,8% всех больных реагировали на каждые из этих средств усилением симптомов. Таким образом, из группы сходных, казалось бы, по заболеванию лиц можно было выделить подгруппу лиц с так называемой интенсифицирующей реактивностью, которые на каждый новый химический агент давали неблагоприятный ответ (17).

Какова реакция больных психозами на средства, которые оказывают сильное психологическое действие на здоровых людей или вызывают у них психотические состояния? Этот сложный вопрос потребовал многих исследований, в результате которых авторы настоящей статьи опубликовали ряд работ (3, 10, 11, 17). Суть этих работ сводится к следующему: а) после введения мескалина или LSD-25 у большинства шизофреников наблюдалось усиление прежней симптоматики; первитин (дезоксифедрин, метилбензедрин) оказался как интенсификатор психотиче-

ских симптомов — наименее
указанных средств: б) р
LSD-25 обычно выража
воли и других эмоциона
организации мышления
ровых людей мескалин
с шизофренией (11). Ука
вание мескалина может
к хронической шизофрен
рлментах сообщений не
Stockings (21) и Benshei
и циклотимики реагиру
ко Beringer в своей исче
должен был признать, чт
ленных отношений межд
реакцией на фармакологи
стороны, больные шизоф
дному, иначе, чем здоро
обострение тревожности
мов со стороны психики
вых обычно истинной ши
но, не возникает. Кроме
гируют на интоксика
отношения к реальному
стремятся и при интокс
щую их реальность в ос
Вслед за указанным
авторы провели испыта
предположительно могли
основной болезненной с
Это — стимулирующ
морфин, синтетическое,
WIN-2299, и мощный а
пропилфторфосфонат (I
кании психотических яв
таким постоянством, ка
то, обнаруживают тенд
состояния спутанности,
морфин вызывал как бл
наркоманов (прекрати
дисфорию (24). Это по
ми. С другой стороны
9 Биохимия психозов

ских симптомов сравнительно мало эффективным, а амил-натрий — наименее эффективным из всех четырех указанных средств; б) реакции больных на мескалин и LSD-25 обычно выражались в появлении выраженной тревоги и других эмоциональных симптомах, а также в дезорганизации мышления и изменений поведения; в) у здоровых людей мескалиновый психоз лишь отчасти сходен с шизофренией (11). Указывалось, что длительное применение мескалина может вызвать реакцию, более близкую к хронической шизофрении, но о соответственных экспериментах сообщений не было. В более ранних работах Stockings (21) и Bensheim (1) отмечали, что шизотимики и циклотимики реагируют на мескалин по-разному. Однако Beringer в своей исчерпывающей монографии (1927) должен был признать, что у здоровых людей нет определенных отношений между особенностями их личности и реакцией на фармакологические средства (2). С другой стороны, больные шизофренией реагируют на них, по-видимому, иначе, чем здоровые. У этих больных наблюдается обострение тревожности и усиление болезненных симптомов со стороны психики и поведения, тогда как у здоровых обычно истинной шизофренической симптоматики, очевидно, не возникает. Кроме того, больные шизофренией реагируют на интоксикацию дальнейшим нарушением отношения к реальному миру, тогда как здоровые люди стремятся и при интоксикации реагировать на окружающую их реальность в основном адекватно.

Вслед за указанными фармакологическими средствами авторы провели испытания с тремя другими, которые предположительно могли вызвать значительное усиление основной болезненной симптоматики (12).

Это — стимулирующий дериват морфина, N-аллилнорморфин, синтетическое, близкое к скополамину средство WIN-2299, и мощный антихолинэстеразный агент, d-пропилфторфосфонат (DFP). По способности интенсификации психотических явлений эти средства действуют не с таким постоянством, как мескалин и LSD-25, и, кроме того, обнаруживают тенденцию к некоторому ослаблению состояния спутанности, Wikler установил, что N-аллилнорморфин вызывал как бы яркие сны наяву, а у некоторых наркоманов (прекративших употреблять наркотики) — дисфорию (24). Это подтвердилось и нашими наблюдениями. С другой стороны, мы констатировали, что это сред-

ство в некоторых случаях действует как мощный релаксант эмоциональной напряженности (12). Английские исследователи сообщили о способности DFP реактивировать у больных хронической шизофренией острые психотические явления (19). Недавно были опубликованы сообщения и о других средствах, обостряющих симптомы у некоторых больных шизофренией: это — атропин (5), гормон задней доли гипофиза (4) и АКТГ (6).

В каком отношении находятся друг к другу перцептуальные и эмоциональные изменения при острых психозах, вызванных мескалином и LSD-25? Эти психозы представляют собой в определенном отношении идеальную ситуацию, при которой взаимосвязи между перцептуальными и эмоциональными расстройствами как реакциями на определенные вредные воздействия могут быть исследованы на фоне относительно ясного сознания. При обычных острых делириозных состояниях эти отношения затемняются нарушением сознания, что предрасполагает к извращенному толкованию внешних и внутренних событий и порождает состояние тревоги, подозрительность, возбуждение и уход в себя; все эти симптомы выражают, вероятно, распад интегративной функции личности. Авторы пришли к следующим выводам (10, 11, 12): а) у большинства больных возникновение чувства тревоги сопутствовало появлению расстройства восприятия. Как по форме, так и по содержанию эти расстройства, по-видимому, порождали реактивную, или вторичную, тревогу; б) несмотря на одинаковые изменения в восприятии, у различных больных возникали различные эмоциональные реакции (тревога, депрессия, враждебность, параноидная настроенность); в) часто не видно было соответствия между интенсивностью перцептуальных переживаний и интенсивностью сопутствовавших им эмоций у различных больных; г) при повторном введении фармакологического средства у одного и того же больного иногда в области восприятия происходили приблизительно те же по типу и интенсивности изменения, тогда как эмоциональные реакции уменьшались или были качественно иными.

Представляется поэтому вероятным, что при остром психозе, вызванном мескалином или LSD-25, перцептуальные изменения могут находиться в соответствии с аффективными реакциями, но что отношение между ними как

качественно, так и количественно не является ни прямым, ни специфическим, а зачастую, по-видимому, выражает реактивную символику более высокого уровня. Автономные и сенсомоторные реакции на указанные вещества также крайне трудно привести в количественное и качественное соответствие с остальными реакциями.

Как классифицировать различные проявления, которые могут возникнуть у отдельного человека вслед за введением того или иного препарата? После введения препарата может возникнуть комплекс одновременных или последовательных явлений на любом уровне, от молекулярного до общеповеденческого и символического. Все эти последствия можно рассматривать с любой из обычных точек зрения: биохимической, физиологической, личностной, психодинамической, а также с точки зрения взаимоотношения со средой. Клинические явления могут быть классифицированы согласно следующей схеме.

Последствия применения фармакологического средства:

I. Первичные (прямые):

а) Положительные: усиление ранее существовавшей функции. Пример: стимуляция центральной нервной системы с помощью цефалотропных симпатомиметических аминов.

б) Отрицательные: ослабление ранее существовавшей функции. Пример: угнетение центральной нервной системы с помощью барбитуратов и других седативных средств.

II. Вторичные (косвенные):

а) Изменение: любое изменение по сравнению с прежним состоянием, что является, вероятно, прямым последствием введения препарата. Типичным примером может служить ослабление тревожности благодаря центральному депримирующему действию амитал-натрия на состояние возбуждения, вызванное центральным стимулирующим действием бензедрина.

б) Высвобождение: появление эффекта, который, с точки зрения наблюдения, в прежнем состоянии был подпороговым. Клиническая очевидность такого высвобождения с неврологической точки зрения после введения препарата весьма ограничена в силу разнородности клинических и неврологических данных. Thorner пытался рассматривать

Некоторые особенности действия амитал-натрия с нейрофизиологической точки зрения, основываясь на появлении рефлекса Бабинского (22). Некоторые склонны рассматривать шизофреноподобные реакции, иногда возникающие после интоксикации алкоголем (9) и бромидом (15), как обусловленные процессы неврологического высвобождения.

в) Деорганизация: этот эффект, в противовес высвобождению, может рассматриваться как расстройство механизма или дезинтеграция функции. Именно сюда и относятся те состояния, которые в психиатрии описываются как «распад интегративной функции личности» или «ослабление контроля реальности». Сюда же можно включить и явления регрессии, рассматриваемое либо в плане либидо, либо в плане адаптации.

г) Реакция или компенсация: благодаря им человек регулирует все перечисленные выше эффекты, ибо в реакции и компенсации выражается активность той части психики, которая осталась более или менее незатронутой действием препарата. Примером могут служить случаи, когда тревожное состояние, вызываемое у некоторых действием LSD-25, истолковывается как следствие других эффектов препарата, которые в свою очередь объявляются опасными или угрожающими.

Приводимая классификация явлений, следующих за введением фармакологического препарата, весьма близка к предложенной G. Holmer классификации явлений, вызываемых поражением нервной системы (13), но в нее включены факторы личностные и психодинамические как входящие в реакции на фармакологические средства. Это относится, в частности, к клиническим данным, которые входят в категории высвобождения, дезорганизации, реакции и компенсации. Эти факторы часто отражают различные индивидуальные формы и своеобразном содержании личностную и психодинамическую структуру в том виде, какой она приобрела после введения препарата.

Вопрос психодинамических проявлений при этих состояниях обстоятельно разработан, между прочим, Kubie и Margolin (14) и Cattell (3).

Разделение фармакологических эффектов на первичные и вторичные на деле часто оказывается затруднительным ввиду недостаточности наших знаний о физико-химической и физиологической сторонах действия соответ-

ственных препаратов. В общем виде клинические критерии первичных действий можно определять следующим образом: а) на всех испытуемых препарат оказывает специфическое действие; б) это действие оказывается только данным препаратом или теми, которые принадлежат к одному с ним фармакологическому классу; в) длительность реакции в среднем совпадает с длительностью действия препарата.

Вторичные же действия, которые являются следствием первичных эффектов препарата, обычно меняются в зависимости от индивидуальных особенностей испытуемого и условий обстановки и длятся дольше, чем первичные.

У большинства испытуемых острый психоз, вызванный мескалином или LSD-25, представляет собой, вероятно, сложное сочетание первичных и вторичных симптомов. К первичным, или прямым, эффектам следует отнести расстройства воли, сенсомоторики, восприятий и мышления. Реакции со стороны эмоциональной сферы и поведения относятся ко вторичным эффектам разных типов. Примером может служить ослабление у некоторых больных под влиянием мескалина утраты чувства реальности, что описано Guttman и McClay (8). К эффектам высвобождения нужно, по-видимому, отнести появление у явно здоровых лиц гебефренных и параноидных симптомов (21) или возникновение шизофреноподобной симптоматики у ряда больных, у которых прежде наблюдались лишь симптомы невротического типа. К числу явлений дезорганизации можно отнести изменение поведения, к реакции или компенсации — состояния тревоги или подозрительно-враждебные реакции, которые так часты и, вероятно, активируются каким-то глубже лежащими психическими компонентами (10, 11).

Дальнейшее использование психотомиметических препаратов с исследовательскими целями будут, несомненно, все более плодотворным.

З а к л ю ч е н и е. 4. Наблюдаются два типа фармакологических психозов: а) классические острые или хронические органические типы реакции, вызываемые многочисленными препаратами, и б) типы реакции, приближающиеся к функциональным психозам, вызываемые мескалином и LSD-25, отчасти также марихуаной, а иногда и другими средствами.

2. В определении как формы, так и содержания реакций на действие препаратов участвуют индивидуальные факторы различных типов. Большое влияние часто оказывает здесь личность испытуемого с ее особенностями и опытом.

3. Больные психозами (шизофренией) под влиянием мескалина и LSD-25 обычно обнаруживают симптомы интенсификации. Это же явление недавно наблюдалось и под влиянием ряда других препаратов, но с меньшим постоянством.

4. Основные расстройства восприятия под влиянием мескалина и LSD-25 иногда находятся в соответствии с реакциями эмоционального и поведенческого характера, но количественно и качественно это соответствие не является ни прямым, ни специфическим и часто представляет собой символическую реакцию высшего порядка.

5. Предложенная рабочая классификация явлений, вызываемых введением фармакологических средств, в основном следует традициям неврологии, но учитывает также индивидуальные особенности и личность в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bensheim H. Z. Neur., 1929, 121, 531—543.
2. Beringer K. Der Meskalinrausch: seine Geschichte und Erscheinungsweise (Monographien aus dem Gesamtgebiete der Neurologie und Psychiatrie, No. 49), 1927.
3. Cattell J. P. J. Nerv. Ment. Dis., 1954, 119, 233—244.
4. Forizs L. Dis. Nerv. Syst., 1952, 13, 44—47.
5. Forrer G. R. Am. J. Psychiatr., 1951, 108, 107—112.
6. Glaser G. H. a. Hoch P. H. Arch. Neurol. Psychiatr., 1951, 66, 697—699.
7. Goodman L. a. Gilman A. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 1941.
8. Guttman F. a. McClay W. S. J. Neurol. Psychopathol., 1936, 16, 193—212.
9. Hoch P. H. Psychiatr. Quart., 1940, 14, 338—346.
10. Hoch P. H. Am. J. Psychiatr., 1951, 107, 607—611.
11. Hoch P. H., Cattell J. P. a. Pennes H. H. Am. J. Psychiatr., 1952, 108, 579—584.
12. Hoch P. H., Pennes H. H. a. Cattell J. P. Личное сообщение.
13. Holmes G. Introduction to Clinical Neurology, 1952.

14. Kubie L. S. a. Margolin S. Psychosom. Med., 1945, 7, 147—151.
15. Levin M. Am. J. Psychiatr., 1948, 104, 798—800.
16. Lewin L. Drugs. Their Use and Abuse, 1938.
17. Pennes H. H. J. Nerv. Ment. Dis., 1954, 119, 95—112.
18. Rome H. P. a. Braceland F. J. Am. J. Psychiatr., 1952, 108, 641—651.
19. Rowntree D. W., Nevin S. a. Wilson A. J. Neurol., Neurosurg. Psychiatr., 1950, 13, 47—62.
20. Rubin M. A., Malamud W. a. Hope J. M. Psychosom. Med., 1942, 4, 355—361.
21. Stockings G. T. J. Ment. Sci., 1940, 86, 29—47.
22. Thorner M. W. J. Nerv. Ment. Dis., 1935, 82, 299—303.
23. Walton R. P. Marihuana. America's New Drug Problem, 1938.
24. Wikler A. Fed. Proc., 1951, 10, 345.
25. Wolff H. G. a. Curran D. Arch. Neurol. Psychiatr., 1935, 33, 1175—1215.

ХЕЛАЦИЯ КАК ИНТЕГРАТИВНАЯ ХИМИЧЕСКАЯ КОНЦЕПЦИЯ ПСИХОЗОВ

John C. Saunders

В статье, которая представляет собой сжатое изложение доклада автора на Цюрихском симпозиуме, предлагается новая химическая концепция психоза: психоз вызывается недостаточной «хелацией», что приводит к нарушению равновесия между дезаминирующими и трансаминирующими оксидазами и к нарушению окислительного фосфорилирования. В 1936—1939 гг. Hoagland¹ экспериментально показал, что изменения в металлосодержащих энзимных системах связаны с психотическими состояниями, и доказал, что при развитии прогрессивного паралича возникают сдвиги в энзимах, регулирующих мозговое дыхание, в частности сдвиги в железосодержащих цитохромных системах. Понятие хелации должно служить синтезом биохимических и фармакологических явлений, между которыми до сих пор не видели никакой связи. Хелация есть химическая реакция, в процессе которой поливалентные металлические ионы образуют комплексы с органическими и неорганическими реагентами так, что металлический ион оказывается заключенным в кольцевую структуру, в своего рода «клешни» (термин «хелация» и происходит от греческого слова $\chi\eta\lambda\eta$, что значит «клешня» (рис. 1).

«Понять — это прежде всего объединить (A. Camus).

¹ Hudson Hoagland. Pacemakers of human brain waves in normals and in general paretics. Am. J. Physiol., 1936, 116, 604, а также J. Gen. Physiol., 1939, 23, 81.

Некоторые фарм
ся синтетическими
рий-кальциевая
кислоты (торгов



применяется для л
Примерами естеств
хлорофилл, гемогл
Изучая некоторые
нашли, что они спосо
меди в плазме и образо
сы — хелаты. Мы полага
этих хелатов некоторые
изменить значение для
жущих в основе психи
(фенотиазины, алкалои
собны, по-видимому, за
комплексах и регулиро
акций силу связей между
Первичным эффектом
ной молекуле является
тельности связей при
мена. Фенотиазины
возможно, регули

Некоторые фармацевтические препараты являются синтетическими хелатами, как, например, двунатрий-кальциевая соль этилендиаминотетрауксусной кислоты (торговое название «версенат»), которая

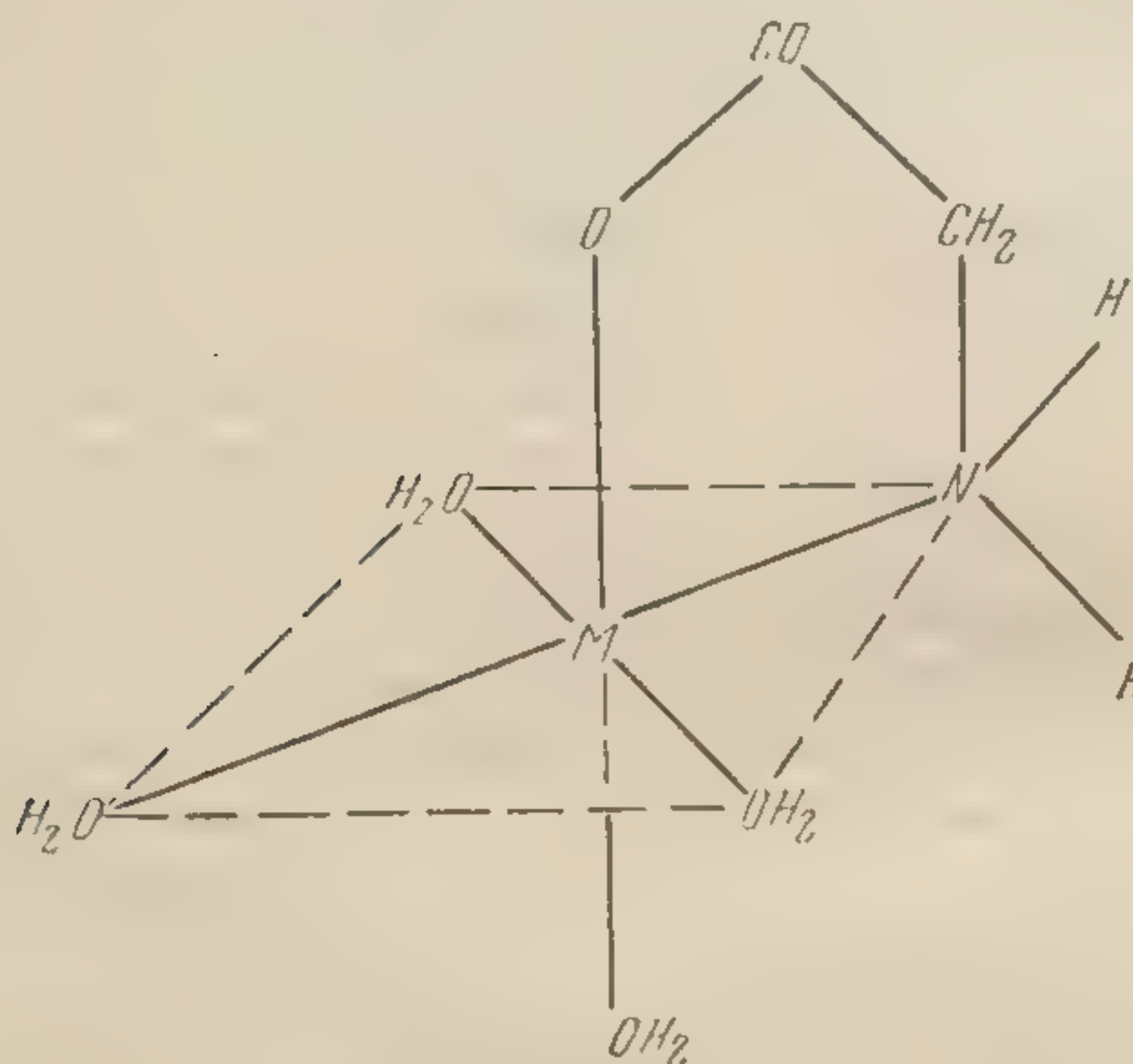


Рис. 1.

применяется для лечения свинцового отравления. Примерами естественных хелатов могут служить хлорофилл, гемоглобин и цитохромы.

Изучая некоторые френотропные препараты, мы нашли, что они способны воздействовать на уровень меди в плазме и образовать координированные комплексы — хелаты. Мы полагаем, что посредством образования этих хелатов некоторые френотропные средства могут изменить enzymные и обменные реакции, имеющие существенное значение для нейрохимических процессов, лежащих в основе психической деятельности. Эти средства (фенотиазины, алкалоиды раувольфии, ппронназид) способны, по-видимому, замещать протеины в гормональных комплексах и регулировать во время каталитических реакций силу связей между двумя атомами — донорами.

Первичным эффектом протеинов в биологически активной молекуле является регуляция интенсивности и длительности связей при основных enzymных процессах обмена. Фенотиазины и алкалоиды раувольфии оказывают, возможно, регулирующее воздействие на выработку про-

теина (глобулина) ретикуло-эндотелиальной системой, а может быть, и печенью. Роль ипрониазида в белковом обмене находится еще в стадии изучения; однако, по имеющимся данным, применение его вызывает у больных увеличение азотного обмена и подъем уровня серотонина и норэпинефрина.

Три хорошо известные фенолоксидазы — тирозиназа, церулоплазмин (из группы полифенолаз) и оксидаза аскорбиновой кислоты — содержат медь в качестве простетической группы. Оксидативное дезаминирование и трансаминирование также регулируются медью и протекают как процессы хелации. Изменения этих энзимных реакций могут вызывать у больных шизофренией патологическую концентрацию аминных метаболитов (вопрос этот изучается теперь во многих лабораториях). Так как френотропные средства могут оказывать регулирующее действие на эти метаболиты, на уровень меди в плазме и на оксидазы, можно предположить, что имеются три типа органических психозов, обусловленных или чрезмерным трансаминированием, или усиленным оксидативным дезаминированием, или нарушением окислительного фосфорилирования.

Явления хелации послужили исходной точкой для построения теории механизма действия биохимических процессов в психозе. Вкратце моя концепция заключается в том, что психоз есть результат нарушения процессов хелации, вследствие чего нарушается равновесие между дезаминированием и трансаминированием и возникает неправильное окислительное фосфорилирование.

С тех пор как Alfred Werner в 1893 г. создал универсальную теорию «комплексных» и «координированных» соединений (44), был проведен ряд исследований механизмов хелации. В конечном итоге эти данные могут пролить свет на химическую природу психозов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bailar J. C. The Chemistry of the Coordination Compounds, 1956.
2. Bernsohn J., Namajuska I. a. Boshes B. J. Neurochem., 1956, I, 145—149.
3. Birkhauser H. Schweiz. Med. Wschr., 1941, 71, 750—752,

4. Brockmeyer J. J. Am. Chem. Soc., 1937, 59, 1017—1019.
5. Basco J. M. Chem. Rev., 1937, 2, 1017—1019.
6. Calvin M. Chem. Rev., 1937, 2, 1017—1019.
7. Camus A. Le Moniteur de la Chimie, 1937, 1017—1019.
8. Cartwright G. E. J. Biol. Chem., 1937, 1017—1019.
9. Chenoweth M. B. Pharm. J., 1937, 1017—1019.
10. Clark W. G. a. Geissman T. J. Am. Chem. Soc., 1937, 59, 363—381.
11. Corwin A. H. The Chemistry of Copper, 1937, 1017—1019.
12. Crismon J. M. Am. J. Phys., 1937, 1017—1019.
13. Cunningham I. J. Biochem. J., 1937, 1017—1019.
14. Dalglish C. E. Advances in Biochemistry, 1937, 1017—1019.
15. Dempsey E. W. Endocrinology, 1937, 1017—1019.
16. De Robertis E. a. Grasman, 1937, 1017—1019.
17. Diehl H. Chem. Rev., 1937, 2, 1017—1019.
18. Edsall J. T., Felsenfeld G. F. R. N. J. Am. Chem. Soc., 1937, 59, 1017—1019.
19. Escovitz W. E. Am. Rev. Tuberc., 1937, 1017—1019.
20. Gibson J. G., Vallee B. L. J. Acta Univ. Intern. Contra. Cancer, 1937, 1017—1019.
21. Gunsalus I. C. Mechanism of Enzymes, 1937, 1017—1019.
22. Gurd F. R. N. a. Wilcox P. J. Am. Chem. Soc., 1937, 59, 1017—1019.
23. Hauptman A. a. Meyerson R. J. Am. Chem. Soc., 1937, 59, 1017—1019.
24. Heilmeyer L., Keiderlin J. Eisen als körpereigene Wirkstoffe, 1937, 1017—1019.
25. Ingle D. J. J. Clin. Endocrinol., 1937, 1017—1019.
26. Josephs H. W. J. Biol. Chem., 1937, 1017—1019.
27. Kaufman S., Gilvarg C. J. Am. Chem. Soc., 1937, 59, 1017—1019.
28. Knox W. E. a. Mehler A. J. Am. Chem. Soc., 1937, 59, 1017—1019.
29. Kotake X., Shibata Y. Med. Reports, 1937, 1017—1019.
30. Lemberg R. a. Legge J. Pigm. Rep., 1937, 1017—1019.
31. Lemberg R. a. Legge J. Pigm. Rep., 1937, 1017—1019.
32. Martell A. E. a. Calvin M. Compounds, 1937, 1017—1019.
33. Michaelis L. Adv. Prot. Chem., 1937, 1017—1019.
34. Michaelis L. Chiancone, 1937, 1017—1019.
35. Nielsen A. L. Acta Chem. Scand., 1937, 1017—1019.
36. Pauling L. Nat., 1937, 1017—1019.

4. Brockman J. A., Roth B., Broquist H. P., Hultquist M. E., Smith J. S., jr., Fahrenbach M. J., Cosulich D. B., Parker R. P., Stokstad E. L. R. a. Jukes T. H. *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, 72, 4325—4326.
5. Buscaino G. A. *Boll. Soc. ital. biol. - sperim.*, 1951, 27, 1617—1619.
6. Calvin M. *Chem. Engin. News*, 1953, 31, 1735—1738.
7. Camus A. *Le Mythe de Sisyphe*, 1946.
8. Cartwright G. E., Gubler C. J. a. Wintrobe M. M. *J. Biol. Chem.*, 1950, 184, 579—587.
9. Chenoweth M. B. *Pharm. Rev.*, 1956, 8, 57—87.
10. Clark W. G. a. Geissman T. A. *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1949, 95, 363—381.
11. Corwin A. H. *The Formation of Copper Complexes. A Symposium on Copper Metabolism*, 1950.
12. Crismon J. M. *Am. J. Physiol.*, 1951, 167, 776—777.
13. Cunningham I. J. *Biochem. J.*, 1931, 25, 1267—1294.
14. Dalglish C. E. *Advances in Protein Chemistry*, 1950, 10, 71—150.
15. Dempsey E. W. *Endocrinology*, 1944, 34, 27—38.
16. De Robertis E. a. Grasso R. *Endocrinology*, 1946, 38, 137—146.
17. Diehl H. *Chem. Rev.*, 1937, 21, 39—111.
18. Edsall J. T., Felsenfeld G., Goodman D. S. a. Gurd F. R. N. *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, 76, 3054—3061.
19. Escovitz W. E. *Am. Rev. Tuberc.*, 1952, 66, 373—377.
20. Gibson J. G., Vallee B. L., Fluharty R. G. a. Nelson J. E. *Acta Univ. Intern. Contra. Cancrum.*, 1950, 5, 1102—1107.
21. Gunsalus I. C. *Mechanism of Enzyme Action*, 1954.
22. Gurd F. R. N. a. Wilcox P. E. *Advances in Protein Chemistry*, 1956, XI, II, 311—427.
23. Hauptman A. a. Meyerson A. J. *Nerv. Ment. Dis.*, 1948, 108, 91—108.
24. Heilmeyer L., Keiderling W. u. Stüwe G. *Kupfer und Eisen als körpereigene Wirkstoffe und ihre Bedeutung beim Krankheitsgeschehen*, 1941.
25. Ingle D. J. *J. Clin. Endocrinol.*, 1950, 10, 1312—1354.
26. Josephs H. W. *J. Biol. Chem.*, 1932, 96, 559—571.
27. Kaufman S., Gilvarge C., Cori O. a. Ochoa S. *J. Biol. Chem.*, 1953, 203, 869—888.
28. Knox W. E. a. Mehler A. H. *J. Biol. Chem.*, 1950, 187, 419—438.
29. Kotake X., Shibata Y., Inouye K. a. Hotta Y. *Wakayama Med. Reports*, 1955, 2, 133—137.
30. Lemberg R. a. Legge J. W. *Hematin Compounds and Bile Pigments*, 1949.
31. Libermann D. *Nature*, 1949, 164, 142.
32. Martell A. E. a. Calvin M. *Chemistry of the Metal Chelate Compounds*, 1952.
33. Michaelis L. *Adv. Prot. Chem.*, 1957, 3, 53—66.
34. Musajo L., Chiancone F. M. et Coppini D. *Science*, 1951, 113, 125—126.
35. Nielsen A. L. *Acta Med. Scand.*, 1944, 118, 431—435.
36. Pauling L. *Nature of the Chemical Bond*, 1942.

37. Porter H. a. Folch-Pi J. Progress in Neurobiology: I. Neurochemistry, 1956.
38. Sanadi D. R. a. Littlefield J. M. J. Biol. Chem., 1953, 201, 103—115.
39. Saunders J. C. A theoretical approach to the biochemistry of mental disease. Presented at the Conference of the Canadian—American Psychiatric Association, 1956.
40. Saunders J. C. Proceedings of the Psychopharmacology Symposium of the IInd International Congress of Psychiatry, 1958.
41. Schwartz R. The Chemistry of the Inorganic Complex Compounds: An Introduction to Werner's Coordination Theory, 1923.
42. Smith E. L. J. Biol. Chem., 1948, 176, 9—10.
43. Vogeler G. Arch. exp. Pathol., 1940, 194, 281—283.
44. Werner A. New Ideas on Inorganic Chemistry, 1911.
45. Wolff H., Maske H., Stampfl B. a. Baumgarten F. Arch. exp. Pathol., 1952, 216, 440—456.

9 •

СЕРТОНИН И ЕГО ФУНКЦИЯМ МОЗГА I. ФАРМАКОЛОГИЯ (ОБЗОР)

Betty M. Twarog

Серотонин, химический
роксириптамином,
низме животных и ч
его в мозгу человек
особое внимание би
лагают, что серотон
осуществления псих

Серотонин (энтерал
представляет собой
аминокислоты триптофан
в растительных, так и в
весьма активным действе
рые нервные структуры.
функционалировании цент
еще точно не установлен
Для установления
существенно важно опре
ния в тканях как на ра
онтогенетических уровн
действие на различные
стно, что активность ве
дней многих перемены
скорость преодоления и
выведения из тканей
тельной абсорбции и т.
М...

СЕРОТОНИН И ЕГО ОТНОШЕНИЕ К ФУНКЦИЯМ МОЗГА

I. ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРОТОНИНА (5-НТ) (ОБЗОР)

Betty M. Twarog

Серотонин, химически отождествляемый с 5-гидрокситриптамимином, встречается в растениях, в организме животных и человека. Недавнее обнаружение его в мозгу человека и животных привлекло к нему особое внимание биохимиков и психиатров. Предполагают, что серотонин необходим для нормального осуществления психических функций.

Серотонин (энтерамин, 5-гидрокситриптамиин-5-НТ) представляет собой индоламин, образовавшийся из аминокислоты триптофана. Он широко распространен как в растительных, так и в животных тканях и обладает весьма активным действием на гладкие мышцы и некоторые нервные структуры. Его физиологическая роль в функционировании центральной нервной системы пока еще точно не установлена.

Для установления функционального значения 5-НТ существенно важно определить характер его распределения в тканях как на различных филогенетических, так и онтогенетических уровнях и изучить качественное его действие на различные физиологические субстраты. Известно, что активность вещества в организме является функцией многих переменных величин, в том числе таких, как скорость преодоления им тканевых барьеров, скорость его выведения из тканей путем обмена, экскреции, избирательной абсорбции и т. д.

Мы не можем останавливаться на всех указанных вопросах. В данной статье приводится краткий обзор того,

что известно о распределении и фармакологическом действии 5-НТ; более подробно освещаются лишь те данные, которые еще не описывались в литературе. При этом мы останавливаемся на действии серотонина на нервную и мышечную системы, но не специально на центральную нервную систему, так как исследования этих эффектов носят пока чисто описательный характер и не допускают бесспорного истолкования. Надо полагать, что на неврологические функции 5-НТ прольют свет новые данные, в частности те, которые будут получены в результате недавно начатого изучения способа высвобождения из тканей мозга эндогенного 5-НТ, а также сведения об его основном физико-химическом действии на клетки.

Историческая справка

Серотонин — сосудосуживающее вещество — был изолирован из сыворотки крови Rapport, Green, Page в 1948 г. (78). Полагали, что он содержит индолное кольцо. Rapport в 1949 г. указал на тождественность серотонина и креатининсульфата 5-гидрокситриптамина. Эта сложная соль, синтезированная в 1951 г. (51, 94), оказалась фармакологически идентичной серотонину. Вазоконстриктор, содержащийся в крови (тромботонин), фармакологически изученный Rand и Reid (76), был отождествлен с этим комплексом.

Энтерамин, сосудосуживающее и стимулирующее гладкие мышцы вещество, был открыт Erspamer (25) и Vialli в 1940 г. в экстрактах желудочно-кишечной слизи млекопитающих. В 1948 г. Erspamer пришел к заключению, что это индоламин. Осуществленный Asero и Erspamer в 1952 г. синтез пикрата 5-НТ позволил Erspamer установить тождественность энтерамина с 5-НТ, активным началом серотонина (26, 33).

Данные о высокой активности 5-НТ в отношении гладких мышц, о характере его распределения и особенностях высвобождения из желудочно-кишечного тракта и тромбоцитов послужили отправной точкой для ряда гипотез о физиологической роли 5-НТ. В нем видели то фактор гемостаза, суживающий кровеносные сосуды в месте его высвобождения из тромбоцитов в процессе свертывания крови, то гормон, участвующий в регуляции почечной функции путем избирательного действия на кровеносные

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ 5-НТ

В желудочно-кишечном тракте содержится некоторое количество 5-НТ, которое соотносится с концентрацией в крови. Из содержания 5-НТ в различных тканях, оболочках и проводящих путях, а также в клетках (60).

сосуды почек, то возможный регулятор сосудистого тонуса, а следовательно, в силу способности изменять невrogenный сосудосуживающий тонус, фактор, регулирующий кровяное давление. Все эти вопросы обстоятельно изложены в работах Erspamer (27, 28, 30) и Page (66).

Когда две группы исследователей независимо друг от друга открыли в 1953 г. 5-НТ в экстрактах мозговой ткани млекопитающих (99, 2), то возник вопрос о его действиях на центральную нервную систему. Вскоре выяснилось, что некоторые вещества, оказывающие сильное воздействие на психические процессы у человека, по своей химической структуре и фармакологическим свойствам весьма близки к 5-НТ. Среди этих веществ видное место занимает галлюциноген LSD. Буфотенин, галлюциногенное начало когобского боба и некоторых грибов, представляет собой по существу диметил 5-НТ. Транквилизирующие алкалоиды раувольфии, как, например, резерпин, тесно связаны с 5-НТ головного мозга и близки к нему по химической структуре.

Весьма подробно история этих открытий изложена в монографии Нью-Йоркской академии наук 1957 г., в частности в статьях Udenfriend и др., Shore и др. (87), Gaddum и др. (41), Woolley и Shaw (109). Более новые данные вкратце приведены у Page (67). Borges и Bessman (11) изложили современные взгляды на функции 5-НТ, представляющие непосредственно клинический интерес и в том числе описали его роль в симптоматике карциноидоза, легочных эмболий и анафилактического шока. Под вопросом остается еще его бронхосуживающее и антидиуретическое действие.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ 5-НТ

В желудочно-кишечном тракте всех позвоночных, за исключением некоторых хрящевых рыб и круглоротых, 5-НТ содержится в концентрациях от 0,3 до 9 μ г на 1 г. Из соотношения этих концентраций делали вывод, что он локализован в особых хромоаффинных клетках слизистой оболочки (30), хотя гистохимические испытания, проводившиеся с целью обнаружения индолов в этих клетках, до сих пор были безрезультатны (60).

5-НТ обнаружен в головном мозгу млекопитающих, птиц и пресмыкающихся в концентрациях от 0,01 до 0,8 $\mu\text{г}$ на 1 г. В мозгу млекопитающих им наиболее богаты подбугорье и средний мозг (2, 19), но, по последним данным, в некоторых участках коры, связанных с так называемой лимбической системой, он содержится в столь же высоких концентрациях, как и в гипоталамусе (65). В мозгу человека наибольшее количество 5-НТ содержится в подкорковых отделах (22). Точная локация 5-НТ в мозгу еще не выяснена. Его находят только в сером веществе, тогда как в белом он не обнаружен. Area postrema — особый невроглиозный отдел в стенке IV желудочка — также богата 5-НТ. Из низших позвоночных 5-НТ не был найден в головном мозгу лягушки.

Не удалось установить наличие 5-НТ в симпатических ганглиях. У беспозвоночных его находили (5—15 $\mu\text{г}$ на 1 г) в ганглиях моллюсков (32, 40, 107). В ганглиях некоторых ракообразных содержится вещество, сходное с 5-НТ (38), у других же его очень мало или совсем нет (32). В ганглиях пиявок его менее 0,05 $\mu\text{г}$ на 1 г (32). Таким образом, 5-НТ, по-видимому, не является постоянным компонентом нервной ткани.

Большие количества 5-НТ найдены в коже крыс. По имеющимся данным, он локализуется в клетках подкожной ареоларной ткани (8, 67, 91).

Весьма интересно, что 5-НТ часто выступает как компонент растительных и животных ядов. Его находили в жгучей крапиве (17), в щупальцах морского анемона (106), в ядовитых железах осьминога и ряда брюхоногих, в яде осы (57, 29) и в коже многих амфибий (в концентрации до 1000 $\mu\text{г}$ на 1 г) (27, 101). По-видимому, его роль состоит в том, чтобы вызывать боль и отек у жертвы, хотя парализующим действием он не обладает (106, 50).

Та или иная ткань может быть богата 5-НТ или потому, что это вещество в ней вырабатывается и накапливается, или потому, что оно избирательно ею адсорбируется. Высокая степень синтеза и высокое содержание 5-НТ свойственны только нервным тканям, слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, ядовитым железам и, может быть, некоторым клеткам кожи (59). Area postrema головного мозга богата 5-НТ, но ее способность синтезировать его невелика. Тромбоциты, этот источник сыворо-

точного 5-НТ, и до известной степени эритроциты (31, 56, 110) накапливают 5-НТ в соответствии с их концентрационной способностью, но не синтезируют его.

ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ЭНДОГЕННОГО 5-НТ

Некоторые авторы (12) полагали, что седативные эффекты резерпина опосредованы эндогенным 5-НТ. Действие резерпина явно связано с освобождением 5-НТ головного мозга. Однако, помимо 5-НТ, резерпин освобождает и другие активные амины мозга (55, 89). Было далее доказано, что действие резерпина на верхний шейный ганглий (63) и на сердце млекопитающих (64) связано скорее с высвобождением норадреналина, чем 5-НТ. В последнее время было установлено прямое действие резерпина на чувствительность гладкомышечного рецептора (6, 9, 20). Фармакологически можно дифференцировать депрессивные эффекты 5-НТ на центральную нервную систему и депрессивное действие резерпина (6). Последнее нельзя рассматривать просто как действие освобожденного эндогенного 5-НТ.

Антигенные вещества освобождают 5-НТ и различные количества гистамина как *in vivo*, так и в изолированных тканях сенсibilизированных животных (38, 48, 52, 55). У сенсibilизированных крыс отек, вызываемый антигеном, может быть предотвращен предварительным введением резерпина, который способствует выведению 5-НТ, но сохраняет нормальный уровень гистамина (69). Имеются данные, что при анафилаксии отек вызывается 5-НТ.

Совсем недавно «освобождающий фактор» был найден в тканевых экстрактах (96). Он сосредоточен в почках и, по-видимому, представляет собой механизм для локализованного освобождения 5-НТ из циркулирующих в крови тромбоцитов.

Эффекты резерпина нельзя объяснить ни как действие эндогенно освобожденного 5-НТ, ни как простую функцию избирательной недостаточности 5-НТ. Тем не менее агенты, освобождающие 5-НТ, позволяют исследовать природу связывания и освобождения 5-НТ.

Агенты, вызывающие нарастание эндогенных запасов 5-НТ, по-разному действуют на нервную функцию. Метаболический предшественник 5-НТ, 5-гидрокситриптофан,

вызывает симптомы сильного возбуждения центральной нервной системы, которое связано с увеличением 5-НТ головного мозга (104). Действие 5-гидрокситриптофана усиливается ипрониазидом (марсилитом), ингибитором моноаминоксидазы, которая ведет к метаболическому разрушению 5-НТ в мозгу (104).

Сам ипрониазид является ингибитором корковой синаптической передачи (61). 5-НТ также блокирует эти синапсы.

Было бы преждевременно приписывать действие ипрониазида одной лишь «защите» эндогенно освобожденного 5-НТ, ибо и другие активные амины (например, тирамин) также «защищаются» ингибиторами аминоксидазы (18).

В симпатических ганглиях (49) и в матке *in vitro* значительному увеличению 5-НТ в тканях не сопутствуют сколько-нибудь заметные функциональные изменения. В отличие от мозга эти ткани в норме не содержат 5-НТ.

ДЕЙСТВИЯ 5-НТ НА МЫШЕЧНЫЕ И НЕРВНЫЕ ТКАНИ

1. Гладкие мышцы. 5-НТ оказывает весьма активное действие на гладкие мышцы. Он стимулирует изолированные их препараты, в том числе матку крысы, мигательную перепонку кошки, кишечник крысы, кролика и морской свинки, бронхиальные мышцы морской свинки и кошки, а также изолированные сосудистые участки уха кролика и т. д. Денервированные сосуды последа человека (24) и амниона цыпленка (37) под влиянием 5-НТ суживаются. В большинстве из этих препаратов LSD активно блокирует действие 5-НТ. В тканях уха кролика LSD эффективнее, чем бром-LSD, блокирует вазоконстрикторное действие 5-НТ, но, в отличие от бром-LSD, LSD в больших дозах вызывает сужение сосудов. На матку крысы в период эструса бром-LSD оказывает большее блокирующее действие, чем LSD (16, 93). На подвздошной кишке морской свинки и на кишечнике кролика бром-LSD оказывается активным антагонистом 5-НТ, но стимулирующего действия не оказывает; LSD же стимулирует эти препараты, но не является антагонистом 5-НТ (93). Большие дозы атропина несколько ослабляют действие 5-НТ на некоторые препараты, в том числе и на денервированный

амнион дышла (37). Слабые концентрации атропина оказывают сильное противодействие эффекту 5-НТ на подвздошную кишку морской свинки, и это заставляет думать, что эффект 5-НТ в отношении кишечника зависит отчасти от влияния на нервное сплетение, а не только от непосредственного воздействия на клетки гладких мышц (41). Хлорпромазин и резерпин противодействуют действию 5-НТ на матку крысы в период эструса (20). Более сложны действия на гладкие мышцы *in situ*. У млекопитающих реакции отдельных гладких мышц на 5-НТ меняются в соответствии с неврогенным тонусом. Начальный комплексный эффект 5-НТ на весь организм животного в целом содержит как прессорные, так и депрессорные компоненты. За этим эффектом часто следует длительная депрессорная реакция, обусловленная расширением сосудов под непосредственным влиянием 5-НТ. После спинального разреза или блокады ганглия, вследствие сужения сосудов, возникает благодаря прямому воздействию 5-НТ чисто прессорная реакция. Хотя 5-НТ обычно суживает изолированные участки кровеносных сосудов, неповрежденные кожные и мышечные сосуды у человека он расширяет. 5-НТ затормаживает спонтанные *in situ* сокращения матки собаки (1).

На изолированные гладкие мышцы моллюска (53, 98) и на спинную мышцу пиявки (74) 5-НТ первоначально действует как релаксант. Этот эффект отчетливо наблюдается в тех случаях, когда мышцы находятся в состоянии длительного напряжения, вызванного предшествующей стимуляцией. У интактных животных действие 5-НТ зависит отчасти от состояния активности той мышцы, к которой оно приложено.

В мышцах моллюска 5-НТ, добавленный одновременно с ацетилхолином, вызывает ослабление ацетилхолинового сокращения, но во время этого расслабления возникают длинные ритмичные сокращения. В одной из этих мышц 5-НТ явно не действует как агент, блокирующий ацетилхолин, поскольку не исчезает реакция на раздражение; подвергнутый релаксации под воздействием 5-НТ препарат становится, напротив, сверхвозбудимым в отношении последующих стимулов (98). 5-НТ ускоряет реакции на косвенную стимуляцию мышцы кишечнорастворимых (81).

2. Сердце. 5-НТ возбуждает гладкую мышцу сердца моллюсков (34). Чувствительность и специфичность реак-

ции на 5-HT делают его полезным для биопроб со смешанными экстрактами. Welsh (105, 107) показал, что 5-HT вырабатывается в ганглиях и освобождается из возбуждающих сердце нервных волокон после стимуляции, а поэтому он высказал предположение, что через посредство 5-HT осуществляется возбуждение сердца моллюсков. LSD, подобно 5-HT, возбуждает сердце, тогда как бром-LSD блокирует 5-HT. Указывалось (85, 108), что некоторые действия LSD на центральную нервную систему обусловлены 5-HT-подобным действием, сходным с тем, которое препарат оказывает на сердце. Это сходство активности LSD с действием 5-HT отмечалось и на других препаратах гладких мышц, и к нему мы вернемся в связи с описанием действия на нервные препараты.

Для неврогенного сердца насекомых и ракообразных 5-HT является мощным возбудителем (100, 107). Сердце лягушки, по-видимому, не реагирует на 5-HT, а сердце млекопитающих реагирует по-разному. Полностью изолированное сердце собаки или кошки стимулируется 5-HT, тогда как *in situ* оно может и не реагировать на него (27). На сердце собаки, изолированное в сердечно-легочном препарате, 5-HT не действует (64).

3. Нервные структуры вообще. 5-HT действует на различные изолированные нервные структуры. В большинстве случаев он оказывает влияние возбуждающее или облегчающее. Фармакологические данные свидетельствуют о том, что возбуждающее действие 5-HT на ободочную кишку возникает вследствие стимуляции холинэргических ганглиозных клеток. Действие 5-HT блокируется малыми дозами атропина (41) и потенцируется ингибиторами холинэстеразы (79). LSD, подобно 5-HT, стимулирует ободочную кишку, а бром-LSD блокирует действие 5-HT. Передача через ресничный ганглий собаки блокируется 65 μ г на 1 μ г 5-HT (68). Однако характерное действие малых доз 5-HT на верхний шейный ганглий кошки состоит в потенцировании ответа на субмаксимальную преганглиозную стимуляцию (97). У кошек с перерезанным блуждающим нервом малые дозы 5-HT облегчают, а затем подавляют сгибательный рефлекс. LSD сначала усиливает облегчающее действие 5-HT, а затем блокирует его эффект (91). Некоторые афферентные окончания весьма чувствительны к 5-HT; к ним относятся некоторые болевые рецепторы (4), хеморецепторы у собак (62) и

некоторые нейроны 9-й и 10-й пар черепных нервов. Клетки в тканях нервной системы реагируют на 5-HT. В коре в тканевой культуре 5-HT вызывает сокращение.

О действии 5-HT на сердце известно еще меньше. В лягушке, он не влияет на сердечную передачу в ганглии (100). Однако на сердце млекопитающих он оказывает возбуждающее действие (39). Воздействие 5-HT на сердце по-видимому, результатом действия на нервные структуры (107).

4. Центральная нервная система. Воздействие 5-HT на центральную нервную систему зависит от ряда факторов — это вопрос о том, насколько 5-HT действительно проникает в мозг. Необходимость доказать, что 5-HT действует непосредственно на нейроны, не вызывает сомнения. Резкое сужение сосудов головного мозга, внутрибрюшное введение 5-HT не только осложняет действие этого препарата, но и вызывает его прехват. Безусловно, в центральной нервной системе 5-HT действует в свободной форме. Безусловно, в легких (42) и в мозге (99) 5-HT содержится в значительных количествах. Это обстоятельство в легких (42) и в мозге (99) не в состоянии объяснить его содержание. Огромные дозы дают эффект (86). Это обстоятельство не в состоянии объяснить роль барьера, но частично объясняет метод введения 5-HT в мозг кролика (61) и что введение 5-HT в мозг кролика (21).

некоторые неидентифицированные приводящие волокна в 9-й и 10-й парах черепных нервов (23). Олигодендроглиозные клетки в тканевой культуре (109) сокращаются под воздействием как 5-НТ, так и LSD. Зрелые клетки мозговой коры в тканевой культуре в присутствии 5-НТ подвергаются своеобразному ритмическому сокращению; LSD также вызывает сокращение этих клеток.

О действии 5-НТ на нервные структуры низших животных известно еще меньше. Введенный в спинной мозг лягушки, он не влияет на сгибательный рефлекс (3). Синаптическая передача в ганглии насекомого также не изменяется (100). Однако на разгибательный рецептор у ракообразных он оказывает мощное стимулирующее действие (39). Воздействие 5-НТ на сердце членистоногих является, по-видимому, результатом стимуляции сердечных ганглиев (107).

4. Центральная нервная система. Анализ воздействия 5-НТ на центральную нервную систему наталкивается на ряд серьезных трудностей. Главные из них — это вопрос о том, какая часть введенного 5-НТ действительно проникает в мозг, и связанная с этим вопросом необходимость доказать, что данная доза 5-НТ действует на нейроны непосредственно, а не косвенно, например через местное сужение сосудов. Совершенно несомненно, что подкожное, внутрибрюшинное или внутривенное введение 5-НТ не только осложняет проблему фактом периферического действия этого препарата, но и сводит вопрос к влиянию поступающей в мозг очень небольшой части первоначальной дозы. Безуспешность попыток обнаружить в крови свободный 5-НТ обусловлена, быть может, его инаktivацией в легких (42) и адсорбцией тромбоцитами уже в процессе вливания (99). Большие дозы 5-НТ не вызывают увеличения его содержания в мозгу собаки (103), а у мыши огромные дозы дают лишь небольшое увеличение концентрации (86). Это обстоятельство приписывается тому, что 5-НТ не в состоянии преодолеть гемато-энцефалический барьер, но частично здесь играет, может быть, роль и метод введения. В пользу этого говорит то, что внутриартериальное введение очень малых доз эффективно в отношении центральных нервных синапсов (61) и что внутриартериальная перфузия изолированного мозга кролика приводит к повышению концентрации 5-НТ (21).

С помощью интравентрикулярного введения можно обойти большую часть этих трудностей. Здесь введенная доза достигает мозга и, вероятно, 5-НТ оказывает прямое действие на нейроны, хотя местное сужение сосудов исключить полностью все же нельзя (45), а некоторые эффекты (например, рвота) могут быть вызваны стимулирующим действием хеморецепторов в *area postrema* (70).

Со времени первых наблюдений над торможением синаптической передачи в зрительной доле коры кошки путем транскаллозной стимуляции (61) малыми дозами 5-НТ, вводимыми внутриартериально, общее депрессивное действие 5-НТ на корковые синапсы отмечалось многими авторами (35, 75). В корковых препаратах LSD, как и 5-НТ, угнетает синаптическую передачу; это еще один пример того, что LSD действует не всегда как антагонист 5-НТ.

Депрессантное действие 5-НТ можно наблюдать и при интравентрикулярном введении кошкам больших доз препарата (0,10—0,60 мг). В двух исследованиях (36, 45) специфическая мышечная слабость сопровождалась рвотой, слюнотечением и тахипноэ. Животные казались погруженными в состояние летаргии, из которого, однако, их можно было вывести. Как антагонист 5-НТ действовал LSD, но не бром-LSD. Столь же эффективными антагонистами 5-НТ отказались, помимо LSD, и другие центральные стимуляторы, а поэтому действие LSD рассматривалось как неспецифичное (45). Другие авторы наблюдали несколько иные результаты при интравентрикулярной инъекции кошкам той же дозы 5-НТ (84): были отмечены слюнотечение, рвота и мышечная слабость, но изменений дыхания не было. Животные оставались спокойными, но настороженными. Состояние обездвиженности объяснялось скорее «испугом», чем летаргией. Антагонизм 5-НТ и LSD в этих опытах не отмечался.

Тщательное изучение действия внутривенно введенных неанестезированным кроликам больших доз 5-НТ (46) показало, что реакция вначале характеризуется сонливостью, а затем состоянием бодрствования при угнетении «внимания». Соответственно электроэнцефалограмма показала переход от начальной сонливости к смешанному состоянию возбуждения и релаксации. Согласно другим наблюдениям (92), эффект внутриартериального введения 5-НТ на электрическую активность мозга крысы варьирует от

нуля до заторможенности и зависит от применения анестезирующих средств.

Ряд исследовательских групп изучал действие 5-HT на «спонтанную активность» мышей и крыс и на так называемое потенцирование барбитурового сна (т. е. продление времени сна) (13, 15, 16, 82, 88). Как и бром-LSD, 5-HT подавляет «спонтанную активность», тогда как LSD стимулирует ее. Однако бром-LSD не продлевал барбитурового сна, но, подобно LSD, блокировал потенцирующие действия со стороны 5-HT. В этом усматривали специфический фармакологический антагонизм между действием 5-HT на центральную нервную систему, с одной стороны, и действием LSD и бром-LSD --- с другой. Недавно, однако, было показано, что LSD в очень малых дозах, вызывающих изменения в психике человека, потенцирует действие 5-HT на барбитуровый сон у мышей (83). Бром-LSD в малых дозах также потенцирует его действия, и это является лишним доказательством того, что по своему первичному действию LSD сходен с 5-HT.

После инъекции небольших доз 5-HT во внутреннюю сонную артерию собаки наблюдались контралатеральный спастический паралич лицевого нерва и ипсилатеральный миоз. Под влиянием больших доз наблюдался противоположный эффект. Фармакологически было доказано, что эти эффекты являются непосредственно нейрональными (14).

ДЕЙСТВИЕ 5-HT НА КЛЕТОЧНЫЕ МЕМБРАНЫ

За последнее время было обращено внимание на способность 5-HT вызывать отек тканей. Отек является характерным симптомом карциноидоза (95). Любопытно, что LSD вызывает сильную отечность лица у тех больных, у которых отмечается высокий уровень 5-HT в крови, но никогда не вызывает ее у здоровых людей (90). В этом случае LSD потенцирует 5-HT, но не является его антагонистом. Подкожное введение 5-HT вызывает у крыс сильный местный отек. Эта реакция блокируется дибенамином и хлорпромазином (7), равно как и салицилатами (58). Инъекция 5-HT в полушария головного мозга мыши вызывает заметный отек мозга (14). Этот эффект отека следует исключить, прежде чем истолковывать действие

как непосредственно нейрональное. Механизм образования отека представляет интерес потому, что его предпосылкой служит действие 5-НТ на проницаемость, изменение которой может иметь большое значение при объяснении способа влияния 5-НТ на возбудимые структуры.

Ряд исследований был недавно посвящен вопросу действия 5-НТ на проницаемость клеточных мембран и на ионтофорез. У растений (свекла) 5-НТ ингибирует активное усвоение натрия (73). Как в свекле, так и в эритроцитах наблюдается уменьшение потери калия (71), а в изолированной коже амфибий—усиленное движение ионов натрия и калия (72). Ввиду важной роли этих ионов в нервной мышечной возбудимости дальнейшая исследовательская работа о влиянии 5-НТ на проницаемость и ионтофорез обещает быть чрезвычайно плодотворной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abrahams V. C. a. Pickford M. Brit. J. Pharmacol., 1956, 11, 50—51.
2. Amin A. H., Crawford T. B. B. a. Gaddum J. H. J. Physiol., 1954, 126, 596—618.
3. Angelucci L. Brit. J. Pharmacol., 1957, II, 161—170.
4. Armstrong D., Jepson J. B., Keele C. A. a. Stewart J. W. J. Physiol., 1957, 135, 350—370.
5. Bacq Z. M., Fischer P. a. Ghiretti F. Arch. Intern. Physiol., 1952, 60, 165—171.
6. Bein H. J. Pharmacol. Rev., 1956, 8, 435—483.
7. Benditt E. P. et Rowley D. A. Science, 1956, 123, 24.
8. Benditt E. P., Wong R. L., Arase M. a. Roper E. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1955, 90, 303—304.
9. Berger F. M., Campbell G. L., Hendley C. D., Ludwig B. J. a. Lynes T. E. Ann. New York Acad. Sci., 1957, 63, 686—694.
10. Bock K. D., Dengler H., Kuhn H. M. u. Matthes K. Arch. f. exp. Pathol., 1957, 230, 257—273.
11. Borges F. J. a. Bessman S. P. Ann. Int. Med., 1957, 46, 425—430.
12. Brodie B. B. a. Shore P. A. Ann. New York Acad. Sci., 1956—1957, 66, 631—642.
13. Brown B. B. Ann. New York Acad. Sci., 1957, 66, 677—685.
14. Bulle P. H. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1957, 94, 553—556.
15. Burton R. M. Ann. New York Acad. Sci., 1956—1957, 66, 695—697.

16. Cerletti A. Konze
17. Collier H. O. J. a. S
18. Corne S. J. a. Grah
19. Correale P. J. Neuro
20. Costa E. a. Aprison
21. Costa E. a. Aprison
22. Costa E. a. Aprison
23. Douglas W. W. a. F
24. Eliasson R. a. Astr
25. Erspamer V. Arch. f.
26. Erspamer V. Arch.
27. Erspamer V. Pharm. I
28. Erspamer V. Rendi. S
29. Erspamer V. Medicina
30. Erspamer V. Triangle
31. Erspamer V. J. Physio
32. Erspamer V. Личное
33. Erspamer V. a. Aser
34. Erspamer V. a. Ghir
35. Evarts E. V. Ann. No
36. Feldberg W. a. Sher
37. Ferguson J. Fed. Proc
38. Fink M. A. Proc. Soc. E
39. Florey E. Ztschr. f. N
40. Florey E. u. Florey
41. Gaddum J. H. Ann. N
42. Gaddum J. H., Hebb C
43. Gaddum J. H. a. Gia
44. Gaddum J. H. a. Pa
45. Gaddum J. H. a. Vo
46. Gangloff H. a. Mon
47. Geiger R. S. Fed. Proc
48. Geiger R. S. B. a. Alpe
49. Geiger R. S. B. a. Alpe
50. Germer W. a. Fische
51. Hamlin E. Arch. intern
52. Herxheimer H.

16. Cerletti A., Konzett H. Arch. f. exp. Pathol., 1956, 228, 146—148.
17. Collier H. O. J. a. Chesher G. B. Brit. J. Pharmacol., 1957, II, 186—189.
18. Corne S. J. a. Graham J. D. P. J. Physiol., 1957, 135, 339—349.
19. Correale P. J. Neurochem., 1956, I, 22.
20. Costa E. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1956, 91, 39—41.
21. Costa E. a. Aprison M. H. Fed. Proc., 1957, 16, 25.
22. Costa E. a. Aprison M. H. J. Nerv. Ment. Dis., 1958, 126, 289—293.
23. Douglas W. W. a. Ritchie J. M. Fed. Proc., 1957, 16, 292.
24. Eliasson R. a. Aström A. Acta pharmacol. et toxicol., 1955, II, 254—264.
25. Erspamer V. Arch. f. exp. Pathol., 1940, 196, 366—390.
26. Erspamer V. Arch. int. Pharmacodyn. therap., 1948, 76, 308—326.
27. Erspamer V. Pharm. Rev., 1954, 6, 425—487.
28. Erspamer V. Rend. Sci. Farmital., 1954, I, I.
29. Erspamer V. Medicina, 1955, 5, 1—34.
30. Erspamer V. Triangle: The Sandoz Journal of Medical Science, 1956, 2, 129—138.
31. Erspamer V. J. Physiol., 1956, 133, 1—9.
32. Erspamer V. Личное сообщение.
33. Erspamer V. a. Asero B. Nature, 1952, 169, 800—801.
34. Erspamer V. a. Ghiretti F. J. Physiol., 1951, 115, 470—481.
35. Everts E. V. Ann. New York Acad. Sci., 1956—1957, 66, 479—495.
36. Feldberg W. a. Sherwood S. L. J. Physiol., 1954, 123, 148—167.
37. Ferguson J. Fed. Proc., 1957, 16, 37.
38. Fink M. A. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1956, 92, 673—675.
39. Florey E. Ztschr. f. Naturforsch., 1954, 9b, 540—547.
40. Florey E. u. Florey E. Ztschr. f. Naturforsch., 1954, 9b, 58—68.
41. Gaddum J. H. Ann. New York Acad. Sci., 1957, 66, 643—648.
42. Gaddum J. H., Hebb C. O., Silver A. a. Swan A. A. Quart. J. Exp. Physiol., 1953, 38, 255—262.
43. Gaddum J. H. a. Giarmann M. J. Brit. J. Pharmacol., 1956, I, 88—92.
44. Gaddum J. H. a. Paasonen M. K. Brit. J. Pharmacol., 1955, 10, 474—485.
45. Gaddum J. H. a. Vogt M. Brit. J. Pharmacol., 1956, II, 175—179.
46. Gangloff H. a. Monnier M. Helv. Physiol. Pharm. Acta, 1957, 15, 83—104.
47. Geiger R. S. Fed. Proc., 1957, 16, 44—45.
48. Geiger W. B. a. Alpers H. S. Science, 1957, 125, 1141.
49. Gertner S. B., Paasonen M. K. a. Giarmann N. J. Fed. Proc., 1957, 16, 299.
50. Ghiretti F. Arch. intern. de physiol., 1953, 61, 10—21.
51. Hamlin E. a. Fischer F. E. J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 5007—5008.
52. Herxheimer H. J. Physiol., 1955, 128, 435—445.

53. Hill R. Личное сообщение.
54. Holzbauer M. a. Vogt M. J. Neurochem., 1956, I, 8.
55. Humphrey J. H. a. Jaques R. J. Physiol., 1955, 128, 9—27.
56. Humphrey J. H. a. Toh C. C. J. Physiol., 1954, 124, 300—304.
57. Jaques R. a. Schachter M. Brit. J. Pharmacol., 1954, 9, 53—58.
58. Kelemen E. Brit. J. Pharmacol., 1957, 12, 28—29.
59. Lagunoff D., Lam K. B., Roeper E. a. Benditt E. P. Fed. Proc. 1957, 16, 363.
60. Lillie R. D. J. Histochem. and Cytochem., 1956, 4, 118—129.
61. Marrazzi A. S. Ann. New York Acad. Sci., 1957, 66, 496—507.
62. McCubbin J. W., Green J. H., Salmoiraghi G. C. a. Page I. H., J. Pharm. Exp. Therap., 1957, 116, 191—197.
63. Muscholl E. a. Vogt M. J. Physiol., 1957, 136, 7P.
64. Paasonen M. K. a. Krayner O. Fed. Proc., 1957, 16, 326—327.
65. Paasonen M. K., McLean P. D. a. Giarmann N. J. Unpublished.
66. Page I. H. Physiol. Rev., 1954, 34, 563—588.
67. Page I. H. Science, 1957, 125, 721—727.
68. Page I. H. a. McCubbin J. W. Circul. Res., 1953, I, 354—362.
69. Parrat J. R. a. West G. B. J. Physiol., 1956, 134, 11P—12P.
70. Perry W. L. M. Ann. Rev. Physiol., 1956, 18, 279—308.
71. Pickles V. R. J. Physiol., 1956, 134, 484—496.
72. Pickles V. R. J. Physiol., 1957, 135, 59P—60P.
73. Pickles V. R. a. Sutcliffe J. F. Biochim. biophys. acta, 1955, 17, 244—251.
74. Poloni A. Cervello, 1955, 31, 472—476.
75. Purpura D. P. Ann. New York Acad. Sci., 1956—1957, 66, 515—536.
76. Rand M. a. Reid G. Nature, 1951, 168, 385.
77. Rapport M. M. J. Biol. Chem., 1949, 180, 961.
78. Rapport M. M., Green A. A. a. Page I. H. J. Biol. Chem., 1948, 176, 1243—1251.
79. Robertson P. A. J. Physiol., 1954, 125, 37P—38P.
80. Roddie I. V., Shepherd J. T. a. Whelan R. F. Brit. J. Pharmacol., 1955, 10, 445—450.
81. Ross D. M. Experientia, 1957, 13, 192—194.
82. Salmoiraghi G. C., Sollero L. a. Page I. H. J. Pharm. Exp. Therap., 1956, 117, 166.
83. Salmoiraghi G. C. a. Page I. H. J. Pharm. Exp. Therap., 1957, 120, 20—25.
84. Savini E. C. Brit. J. Pharmacol., 1956, II, 313—317.
85. Schwarz B. F., Wakim K. G., Bickford R. G. a. Lichtenheld F. R. Arch. Neurol. Psychiatr., 1956, 75, 83—90.
86. Shaw E. et Woolley D. W. Science, 1956, 124, 121—122.
87. Shore P. A., Pletscher E., Tomich E. G., Carlsson A., Kuntzman R. a. Brodie B. B. Ann. New York Acad. Sci., 1956—1957, 66, 609—617.
88. Shore P., Olin J. S. a. Brodie B. B. Fed. Proc., 1957, 16, 335—336.
89. Shore P. A., Silver S. L. a. Brodie B. B. Experientia, 1955, I, 272—273.
90. Sjoerdsma A., Kornetsky C. a. Evarts E. V. Arch. Neurol. Psychiatr., 1956, 75, 488—492.

91. Sjoerdsma A., Waalkes T. P. a. Weissbach H. Science, 1957, 125, 1202—1203.
92. Slater I. H., Davis K. H., Leary D. E. a. Boyd E. S. J. Pharm. Exp. Therap., 1955, 113, 48—49.
- 92a. Slocombe A., Hoagland H. a. Tozian L. Am. J. Physiol., 1956, 185, 601—606.
93. Sollero L., Page I. H. a. Salmoiraghi G. C. J. Pharm. Exp. Therap., 1956, 117, 10—15.
94. Speeter M. E., Heinzelmann R. B. a. Weisblat D. I. J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 5514—5515.
95. Thorson A., Biörck G. a. Waldenström J. Am. Heart. J., 1954, 47, 795—817.
96. Toh C. C. J. Physiol., 1956, 133, 402—411.
97. Trendelenburg U. Brit. J. Pharmacol., 1956, 11, 74—80.
98. Twarog B. M. J. Cell. Comp. Physiol., 1954, 44, 141—163.
99. Twarog B. M. a. Page I. H. Am. J. Physiol., 1953, 175, 157—161.
100. Twarog B. M. a. Roeder K. D. Ann. Ent. Soc. Amer., 1957, 50, 231.
101. Udenfriend S., Clark C. T. a. Titus E. Experientia, 1952, 8, 379—380.
102. Udenfriend S., Bogdanski D. F. a. Weissbach H. Fed. Proc., 1956, 15, 493.
103. Udenfriend S., Weissbach H. a. Bogdanski D. F. Hormones, Brain Function and Behavior, 1957.
104. Udenfriend S., Weissbach H. a. Bogdanski D. F. Ann. New York Acad. Sci., 1957, 66, 602—608.
105. Welsh J. H. Arch. exp. Pathol. u. Pharmacol., 1953, 219, 23—29.
106. Welsh J. H. Deep. Sea Research., 1956, 3, 287.
107. Welsh J. H. Ann. New York Acad. Sci., 1957, 66, 618—630.
108. Welsh J. H. a. McCoy A. C. Science, 1957, 125, 348.
109. Woolley D. W. a. Shaw E. N. Ann. New York Acad. Sci., 1957, 66, 649—667.
110. Zetler G. a. Schlosser L. Arch. exp. Pathol. u. Pharmacol., 1954, 222; 345—351.
111. Zucker M. B. a. Borrelli J. Am. J. Physiol., 1956, 186, 105—110.

II. УЧАСТИЕ СЕРОТОНИНА В ПСИХИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ

D. W. Woolley

Введение. За последнее время собраны веские доказательства в пользу того, что изменения в содержании серотонина в головном мозгу могут быть причиной психических заболеваний, в частности шизофрении. Вещества, вызывающие изменения в содержании этого гормона в центральной нервной системе, порождают такие психопатологические явления, которые сходны с психическими болезнями. Напомним вкратце о том, как эти доказательства возникли.

Историческая справка. Предположение о том, что серотонин связан с психическими процессами и что нехватка или избыток этого гормона в головном мозгу могут быть причиной некоторых психических болезней, впервые было высказано в 1954 г. Woolley и Shaw (12, 13), которые исходили из следующих данных. Оба исследователя добивались получения антиметаболитов серотонина (11) в надежде, что эти соединения окажутся полезными для лечения гипертонии и некоторых других болезней. Эти антиметаболиты представляют собой специфические вещества, сходные по своей химической структуре с данным гормоном, но способные нейтрализовать его действие. Блокируя специальные рецепторы, позволяющие гормону воздействовать на ткани, они тем самым прекращают его действие. Таким образом, антиметаболиты играют как бы роль «фальшивых ключей», которые мешают настоящему ключу попасть в нужную скважину. Woolley и Shaw заметил, что многие антиметаболиты серотонина вызывают у человека психические расстройства, а у животных — изменения в поведении. Некоторые из этих антиметаболитов представляли собой хорошо известные фармакологические средства, как, например, йохимбин, LSD и ряд

алкалоидов спорыньи, воздействие которых на психику давно уже было известно. Открытие Woolley и Shaw состояло в том, что они распознали в этих веществах антиметаболиты серотонина и, таким образом, установили, что фармакологическое их действие состоит отчасти в способности приостанавливать действие гормона. Некоторые из этих растительных алкалоидов, действие которых на психические процессы давно уже было известно, являются антиметаболитами серотонина. Структурное сходство с серотонином вполне очевидно у гармина, но оно уменьшается у таких более сложных веществ, как, например, йохимбин и производные спорыньи.

Эти природные вещества были распознаны как антиметаболиты серотонина в процессе работы над синтезированием антагонистов этого гормона. В результате указанной работы, начавшейся в 1952 г. (11), появились другие соединения. Каждое из них действовало как специфический антагонист серотонина и каждое воздействовало на поведение животных так, что напрашивался вывод о его роли в вызывании психических расстройств. Действия некоторых из этих веществ на животных были очень своеобразны и трудно объяснимы. Одно из них, нитроиндол (2-метил-3-этил-5-нитроиндол), было клинически испытано на людях для лечения гипертонии, но оно вызывало психическую депрессию. Тогда стали яснее те трудноуловимые изменения, которые оно вызывало в поведении животных (мышей). Примерно через год в других лабораториях были синтезированы и клинически испытаны для лечения гипертонии другие антисеротонины, но и здесь обнаружились осложнения со стороны психики. Таким образом выяснилось, что антагонисты серотонина, как природные, так и синтетические, способны вызывать психические расстройства, сходные с некоторыми психическими заболеваниями.

ТЕОРИЯ ДЕЙСТВИЯ СЕРОТОНИНА ПРИ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Так как указанные антагонисты серотонина, воздействуя на ткани, вызывают недостаток этого гормона, мы предположили, что такие психические болезни, как шизофрения (сходная с теми состояниями, которые порождаются этими антагонистами), могут возникать именно

вследствие недостаточности серотонина в мозгу, а сама эта недостаточность — вследствие метаболического дефекта, препятствующего образованию или сохранению данного гормона (подобно тому, как сахарный диабет возникает вследствие недостаточности инсулина).

В течение последних нескольких лет Udenfriend и его сотрудники обнаружили ряд метаболических реакций, приводящих к образованию и разрушению серотонина. Предшественником серотонина является, по-видимому, 5-гидрокситриптофан, который с утратой двуокиси углерода превращается в серотонин. Теперь известно, что эта реакция происходит в определенных участках головного мозга. Ряд исследователей, начиная с Blaschko и Philpot (2), показал, что серотонин быстро разрушается аминоксидазой, которая превращает его в 5-гидроксииндолуксусную кислоту и другие соединения. Эта реакция происходит как в головном мозгу, так и в других органах.

Хотя психотические эффекты антисеротонинов навели первоначально на мысль о том, что психические расстройства вызываются дефицитом серотонина в головном мозгу, вопрос осложнился тем, что многие из аналогов данного гормона в известной мере сходны по своей активности с серотонином.

Изучение фармакологического действия серотонина и его антагонистов производилось обычно на различных гладких мышцах. Если изучить эффекты психотомиметических антисеротонинов, то окажется, что эти эффекты сопровождаются и некоторым серотониноподобным действием; в достаточно большой дозе сам серотонин может действовать как антисеротонин (6, 8). Это чрезвычайно затрудняет истолкование экспериментальных данных. Возникает вопрос, вызываются ли психические расстройства дефицитом или избытком этого гормона.

Что действие LSD сходно с действием серотонина, подтверждается следующими данными. Одно из испытаний активности серотонина состоит в том, что его вводят собаке и наблюдают за повышением артериального давления. Этому испытанию можно придать весьма специфический характер, блокируя прессорную реакцию соответствующим антимаболитом, например BAS (1-бензил-2,5-диметилсеротонин) (8, 14). Таким путем можно легко отличить серотонин от весьма близкого ему триптамина. Если таким же образом испытывать LSD, то этот препарат вызовет

повышение артериального давления BAS (рис. 1). Это в данном опыте LSD действовало в других отношениях.

Ясно, что на вопрос о психическом расстройстве — недостатке серотонина —

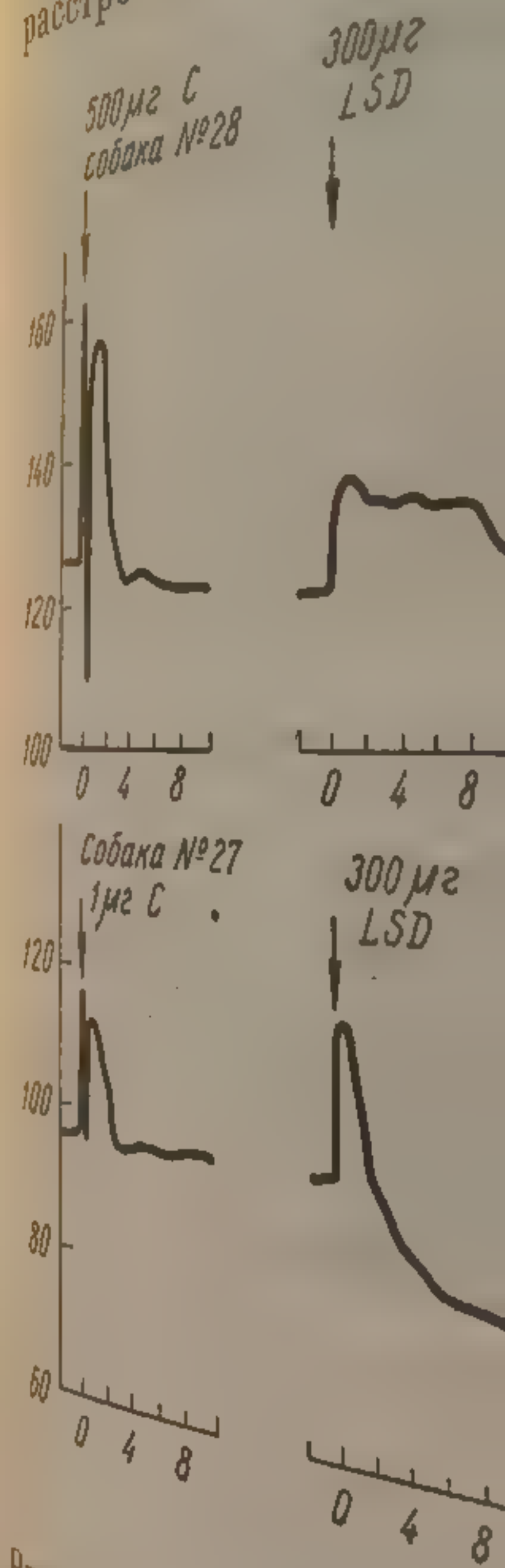


Рис. 1. Действие 50 мг BAS и 300 μг LSD на артериальное давление у собак.

ннем серото-
мышцами
а лишь со
Многим
ве категор
хическими
дами или л.
для умозакл.

повышение артериального давления, чему противодействует BAS (рис. 1). Это ясно свидетельствует о том, что в данном опыте LSD действует сходно с серотонином, хотя в других отношениях этот препарат является его антагонистом.

Ясно, что на вопрос, чем вызываются шизофренические расстройства — недостаточным или избыточным содержа-

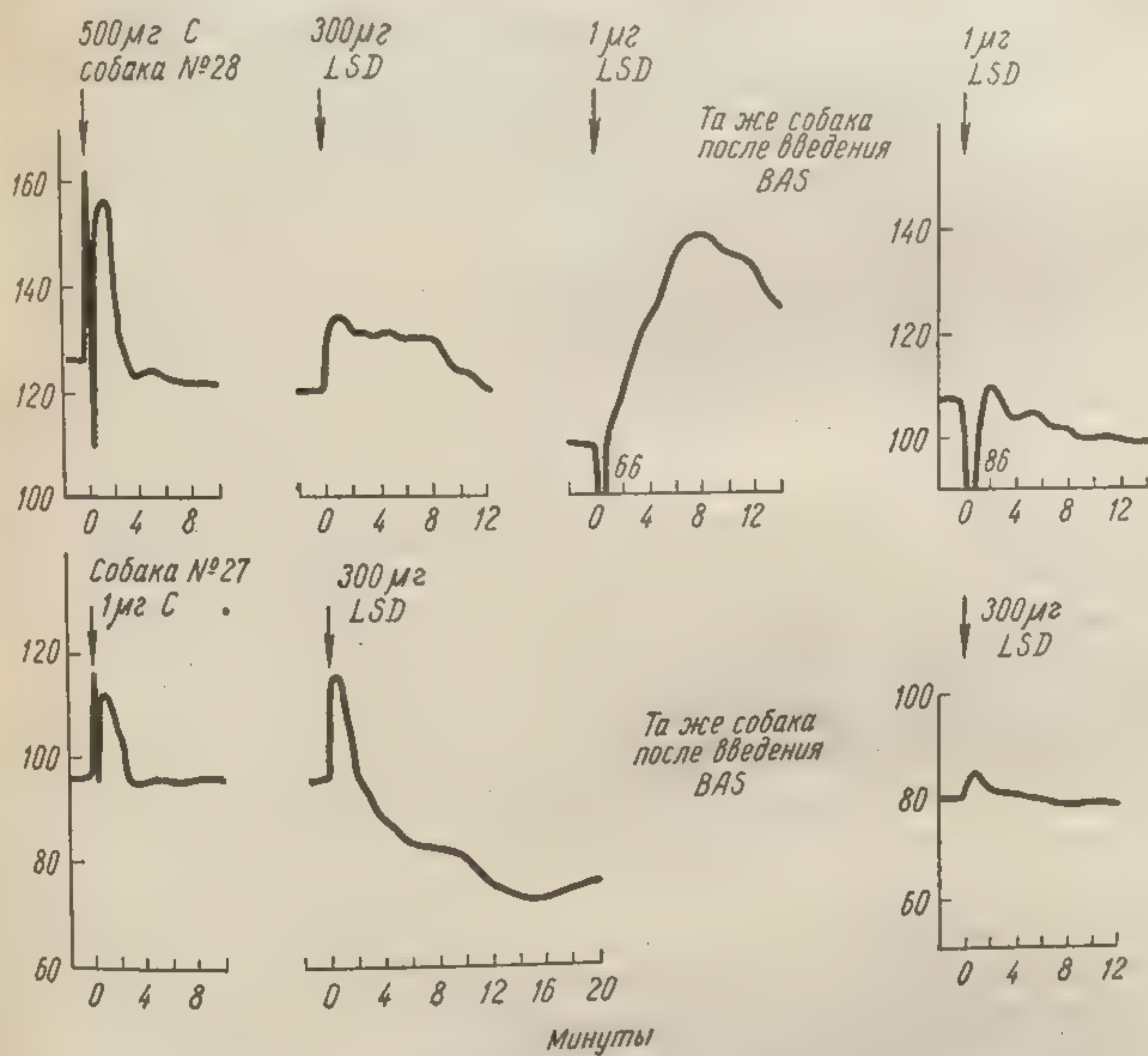


Рис. 1. Действие 50 мг BAS внутривенно через час после последней инъекции LSD-25

нием серотонина, могут ответить не опыты с гладкими мышцами или даже с целыми животными организмами, а лишь соответствующие наблюдения над больными.

Многими авторами уже было отмечено, что мы не вправе категорически утверждать, что серотонин связан с психическими расстройствами и что опыты с гладкими мышцами или лабораторными животными не дают оснований для умозаключений о психической деятельности. Следует

подчеркнуть, что мы сами с самого начала наших исследований ясно видели, насколько все эти эксперименты еще недостоверны.

Однако недавние исследования Brodie и сотрудников (3, 9) подтвердили гипотезу о том, что серотонин участвует в психических процессах. Эти авторы нашли, что резерпин, который совершенно бесспорно воздействует на психику человека, способствует выведению серотонина из головного мозга и других органов. Резерпин, как и близкий к нему йохимбин, представляет собой структурный аналог серотонина, и некоторые исследователи показали, что на гладкие мышцы он действует как антагонист серотонина. В силу известных технических трудностей доказательства этого в отношении резерпина не так убедительны, как в отношении йохимбина, но все же они существуют. Можно было ожидать, что какой-то антиметаболит вытесняет серотонин из тех участков тканей, в которых он действует, и, как показали недавно Brodie и др., так оно и оказалось. Эти данные о действии резерпина и подтвердили гипотезу о роли серотонина в патогенезе психических заболеваний. Новым подтверждением ее явились недавние экспериментальные работы с буфотенином. С его помощью Fabing вызвал галлюцинации у человека, а Evarts — изменения в поведении животных (см. Evarts, глава 3). Так как буфотенин находится в теснейшем родстве с серотонином, то данные о его способности воздействовать на психические процессы весьма знаменательны.

Cerletti и Rothlin (4) заявили недавно, что гипотеза Woolley и Shaw о серотонине несостоятельна. Они нашли, что антиметаболит серотонина — бром-LSD — не вызывает галлюцинаций, подобных тем, которые возникают под влиянием LSD. В то же время на гладкие мышцы бром-LSD, подобно LSD, действует как антиметаболит серотонина, из чего они заключили, что психотомиметические свойства LSD не могут быть следствием его антагонизма с серотонином.

Уже в нашей первой работе (12, 13) мы отдавали себе отчет в том, что не все антиметаболиты серотонина вызывают психические расстройства. Единственная надежда на получение антисеротонина, пригодного для лечения гипертонической болезни, заключалась в том, чтобы найти такой препарат, который не вызывал бы психических нарушений. В настоящее время мы получили достаточно мощное

средство (BAS) воздействия на гипертонию у некоторых больных (14). Он не вызывает психических расстройств и вместе с тем является весьма сильным и высокоспецифическим антагонистом серотонина. Поэтому если принять серотониновую гипотезу психических болезней, то это еще не значит, что каждый антиметаболит серотонина непременно должен вызвать психические расстройства.

Ценным свойством BAS является то, что препарат этот, по-видимому, лишь с трудом проникает в головной мозг. Периферическое введение его животным и человеку не влияет на их поведение, если не считать некоторого успокаивающего эффекта, но, будучи введен в боковой желудочек головного мозга, он вызывает заметные эффекты центрального характера и изменения в поведении мышей (15, 16). Хотя Cerletti и Rothlin и утверждают, что бром-LSD может быть найден в головном мозгу, они не доказали, что он проникает во все части этого сложнейшего органа (4).

Поведенческие изменения у мышей и собак мы старались использовать для изучения действий серотонина на психику. С помощью LSD можно вызвать в поведении мышей такие изменения, которые как будто свидетельствуют о наличии у животных галлюцинаций падения или скольжения вниз (10). Этот эффект может быть предупрежден или ликвидирован серотонином. Существенно, однако, чтобы этот гормон был введен непосредственно в головной мозг вместе с холинергическим средством, типа карбамилхолина. Периферическое введение не дает эффекта, так как в этом случае серотонин не достигает головного мозга. LSD же, напротив, проникает в него. То обстоятельство, что с помощью серотонина можно нормализовать «психотическое» поведение у животных, подвергшихся действию LSD, говорит в пользу того, что галлюцинации являются следствием скорее дефицита, чем избытка серотонина. Однако быть вполне уверенным в этом нельзя, так как здесь необходимы довольно значительные количества серотонина, а поэтому само по себе повышение содержания вещества может действовать антагонистически.

Некоторые подчеркивают, что из факта действия на гладкие мышцы еще нельзя сделать каких-либо выводов в отношении головного мозга и особенно психики. Однако я хочу напомнить, что в головном мозгу имеется особый

тип клеток, характер действия серотонина на которые подтверждает нашу гипотезу. Это клетки олигодендроглии.

In vitro можно было показать, что под влиянием серотонина они сокращаются. С помощью антиметаболита серотонина эти сокращения, имеющие тетанический характер, могут быть сняты и может быть восстановлена их нормальная ритмическая пульсация. Таким образом, действия серотонина и его антагонистов могут быть показаны на специализированных структурах головного мозга человека так же, как ранее они были продемонстрированы на гладких мышцах. Даже количественные отношения здесь те же. Все это говорит за то, что некоторые структуры головного мозга человека, по-видимому, реагируют на этот гормон и на его антагонистов (1, 15). В предыдущем сообщении была на основании определенных опытных данных выдвинута гипотеза, могущая объяснить, каким образом действие этих соединений на олигодендроглию вызывает изменения в психике.

ПРОНИКНОВЕНИЕ СЕРОТОНИНА В МОЗГ

Могут спросить, почему бы не решить всю эту проблему простым введением серотонина больному шизофренией. Если избыток серотонина нарушает нормальное течение психических процессов, то введение в здоровый организм небольшого его количества должно было бы вызвать психические расстройства. Если причиной шизофрении является недостаток серотонина в головном мозгу, то введение какого-то его количества должно было бы привести к излечению больного, а если психическое заболевание обусловлено избытком серотонина, то введение дополнительного его количества должно было бы вызвать дальнейшее обострение болезни. Подобного рода попытки производились на людях и на животных, но решить проблему оказалось довольно трудно. Было установлено, что введение серотонина здоровому человеку вызывает у него неприятное самочувствие, но психоза при этом не возникает. После введения серотонина больному шизофренией (7) не было отмечено ни ухудшения, ни улучшения его состояния.

У животных, по нашим наблюдениям, при периферическом применении серотонин в головной мозг в сколько-

никогда заметных катион
подтверждено и другим
что этот гормон прони
большим трудом. Гем
представить как доволь
упреждения проникнов
мозг. Поэтому, когда э
ткани головного мозга
серотонином, и они дей
в эксперименте, синтези

Есть и другая причина
введение серотонина не
чения шизофрении. Сер
ствие на многие перифе
артериальное давление,
ние, вызывает сильные
дующей дефекацией, а т
кращения мочевого пузы
вероятно, и объясняется в
ных осложнений при пер

ПРОВЕРКА СЕРОТОНИНА ШИЗОФРЕНИИ

Для проверки серото
обходимо было найти сп
головной мозг и в то же
органы от его действия, т
в этих органах. Проблем
ских органов сохраняла
чае, если бы оказалось
ловой мозг не препятст
обеспечить в этом отнош
ким-либо антагонистом
оставит головной мозг
ротонин
Ре
был
Посл
вом
ет так
тываде
11

нибудь заметных количествах не проникает (13), что было подтверждено и другими исследователями. Надо полагать, что этот гормон проникает из крови в головной мозг с большим трудом. Гемато-энцефалический барьер можно представить как довольно эффективное средство предупреждения проникновения этого вещества в головной мозг. Поэтому, когда это представляется необходимым, ткани головного мозга сами должны обеспечивать себя серотонином, и они действительно, как это было показано в эксперименте, синтезируют его из 5-гидрокситриптофана.

Есть и другая причина, в силу которой периферическое введение серотонина не может быть использовано для лечения шизофрении. Серотонин оказывает мощное воздействие на многие периферические органы: он повышает артериальное давление, нарушает работу сердца и дыхание, вызывает сильные сокращения кишечника с последующей дефекацией, а также может вызвать сильные сокращения мочевого пузыря и почечных капилляров. Этим, вероятно, и объясняется возникновение различных неприятных осложнений при периферическом введении серотонина.

ПРОВЕРКА СЕРОТОНИНОВОЙ ГИПОТЕЗЫ ШИЗОФРЕНИИ

Для проверки серотониновой гипотезы шизофрении необходимо было найти способ открыть серотонину доступ в головной мозг и в то же время оградить периферические органы от его действия, т. е. предотвратить его накопление в этих органах. Проблема такого ограждения периферических органов сохраняла бы свое значение даже в том случае, если бы оказалось, что переходу этого гормона в головной мозг не препятствуют никакие барьеры. Если же обеспечить в этом отношении периферические органы каким-либо антагонистом серотонина, то этот антагонист оставит головной мозг незащищенным, вследствие чего серотонин сможет оказать воздействие на него.

Решение было найдено следующим образом (16): BAS был введен орально, а 5-гидрокситриптофан — подкожно. Последний проникает в большую часть тканей и посредством декарбоксиляции переходит в серотонин. Он проникает также в мозг, где превращается в серотонин. BAS противодействует влиянию избытка серотонина и предотвра-

щает такие фармакологические эффекты, как повышение артериального давления и диарею. Однако BAS (по тем же, вероятно, причинам, что и серотонин) с трудом проникает в головной мозг. Поэтому избыток серотонина, образовавшегося из 5-гидрокситриптофана, может оказать соответствующее действие. В этом легко убедиться по явным изменениям в поведении животных. Таков простой метод увеличения действующего серотонина в мозгу без заметных периферических эффектов. Вся процедура состоит из приема препарата через рот и подкожной инъекции.

Udenfriend и его сотрудники первые заметили, что 5-гидрокситриптофан проникает в головной мозг. Мы сами искали аналогичный агент с тех пор как обнаружили, что поступление серотонина в головной мозг крайне затруднено. Udenfriend и др., однако, констатировали, что периферические эффекты вновь образующегося серотонина настолько выражены, что от клинического использования этого метода увеличения серотонина в головном мозгу пришлось отказаться. Особые же свойства BAS (высокая активность, небольшая токсичность и слабое проникновение в головной мозг) позволили нам, наконец, после многолетних усилий добиться избирательного действия на головной мозг.

Исследования с больными шизофренией. Разработка этих идей и методов явилась подготовкой для практической проверки гипотезы о связи между серотонином, с одной стороны, и шизофренией и другими психическими заболеваниями — с другой. Если верно, что болезнь вызывается недостаточностью серотонина в головном мозгу, то для ее подавления можно было бы прибегнуть к комбинированному применению BAS и 5-гидрокситриптофана, а если причина болезни в избытке серотонина, то при этом опыте произошло бы усиление болезненных симптомов. Если же серотонин не имеет никакого отношения к болезни, то и никакого действия эти средства не окажут.

Но есть и другая возможность. Если сущность шизофрении состоит в неспособности вырабатывать церебральный серотонин в достаточном количестве, поскольку в головном мозгу не хватает декарбоксилазы 5-гидрокситриптофана, то применение бензилового аналога серотонина (BAS) плюс 5-гидрокситриптофана не восполнило бы

этот дефект. Следова-
реагировать на это ко-
означать, что при се-
этом заболевании. при
декарбоксилирующего

ПРОВЕРКА ГИПОТЕ- ШИЗОФРЕНИЕЙ

Комбинированному
фаном было подвергну-
дилься в четырех раз-
рыми мы сотрудничали
чтобы были представле-
Трое из них сразу же
которая, к сожалению,
чительное заключение
несмотря на некоторые
улучшения не наступа-
что биохимическая при-
ментально не установле-
ность, что биохимически
в головном мозгу этих б-
ма, способствующего д-
фана.

Закключение. Мн-
побуждает к осторожно-
ство, что при многих п-
состояния и меланхоли-
ято считать, что между
хозом и шизофренией н-
ряде случаев наблюдаем
состояние маниакально-
прессию, или синдром

Размышляя об этих
реакци-
зия
ти-
у
др-
пер-
у-ли

этот дефект. Следовательно, если больные не станут реагировать на это комбинированное лечение, то это будет означать, что или серотонин не играет никакой роли при этом заболевании, или болезнь обусловлена недостатком декарбоксилирующего энзима.

ПРОВЕРКА ГИПОТЕЗЫ НА БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Комбинированному лечению BAS и 5-гидрокситриптофаном было подвергнуто 12 человек. Эти опыты производились в четырех различных городах психiatрами, с которыми мы сотрудничали. Больные были подобраны так, чтобы были представлены различные формы заболевания. Трое из них сразу же дали положительную реакцию, которая, к сожалению, оказалась кратковременной. Окончательное заключение психиатров свелось к тому, что, несмотря на некоторые положительные сдвиги, явного улучшения не наступает. Поэтому приходится признать, что биохимическая причина болезни до сих пор экспериментально не установлена. Однако не исключена возможность, что биохимически шизофрения обусловлена тем, что в головном мозгу этих больных существует дефицит энзима, способствующего декарбоксиляции 5-гидрокситриптофана.

Вывод. Многие из вышеприведенных данных побуждают к осторожности. Нам, например, хорошо известно, что при многих психозах чередуются маниакальные состояния и меланхолия, возбуждение и депрессия. Принято считать, что между маниакально-депрессивным психозом и шизофренией нет четких границ. Тем не менее в ряде случаев наблюдаем у больных или исключительно состояние маниакального возбуждения, или глубокую депрессию, или синдромы кататонии.

Размышляя об этих фактах, необходимо вспомнить, что реакции на различные антисеротонины лишены однообразия. Одни из них вызывают состояние возбуждения, другие — глубокую депрессию, а порой одно и то же средство у одного биологического вида вызывает возбуждение, а у другого — депрессию. Примером этого может служить первый синтетический антисеротонин — нитроиндол. У людей он вызывает тяжелую депрессию, у мышей же

или не вызывает никакого эффекта, или вызывает возбуждение, переходящее в судорожные припадки, или приводит их в состояние ярости, при котором животные мечутся и кусаются, когда их кормят. Нужно также вспомнить разнообразные эффекты LSD и бром-LSD. У мышей и у человека LSD вызывает преимущественно возбуждение, которому у человека нередко сопутствуют зрительные галлюцинации. Этого эффекта не наблюдалось при введении бром-LSD, но, согласно некоторым данным, бром-LSD у человека вызывает состояние, близкое к депрессии. Нетрудно показать, что LSD может действовать и как серотонин, и как антисеротонин, но обнаружить серотониноподобные свойства у бром-LSD трудно. Принципиально это вещество является, по-видимому, антисеротонином.

Резерпин, оказывающий успокаивающее действие на возбужденных больных, но нередко вызывающий и глубокую депрессию, действует, очевидно, как серотонин. Costa (5) считает, что транквилизаторы являются чистыми антисеротонинами, тогда как галлюциногены представляют собой соединения со свойствами серотонина. Однако это упрощенное толкование несостоятельно. Достаточно указать на то, что характер эффекта ацетилхолина, вводимого до или после введения резерпина, ясно свидетельствует о сходстве действия последнего с действием серотонина. Интерференция действий резерпина и ацетилхолина позволяет, следовательно, выявить серотониноподобное свойство резерпина, которое без такого опыта могло бы остаться незамеченным. Освещению этого сложного вопроса могло бы помочь рассмотрение ряда данных, полученных при изучении метаболитов и антиметаболитов (не только антисеротонинов), но здесь не место подробно останавливаться на этой проблеме.

Мы должны признать, что некоторые аналоги серотонина, действующие как его антагонисты, первоначально вызывают возбуждение, а другие — депрессию. Специальными экспериментами можно, с другой стороны, показать, что по своему действию они могут быть сходны вместе с тем и с серотонином. Соединение, являющееся возбуждителем для одного биологического вида, может оказаться депрессантом для другого. Если вспомнить, что чередование возбуждения и депрессии характерно для самого психоза, то нельзя не задаться вопросом, не коренится ли вся эта

проблема в сам
ный серотонин
можно, что вст
ботки серотон
субнормальных
ниям и соответс
добная гипотеза
торых больных
ненормально бо
кислоты.

Необходимо
серотонином и
ацетилхолином,
ном. Возможно,
низм обратной с
на. Примеры эти
ют. Одним из на
купирования вы
мышли необходим
каким-либо холи
дователей показа
на, гистамина ил
системе приводит
вильному поведе
Об аналогичны
было впервые сос
грессе по психофа
в дальнейшем эт
исследователями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Benitez H., M...
2. Blaschko H. a...
3. Brodie B. B., S...
4. Cerletti A. a...
5. Costa E. Proc. R...
6. Gaddum J. H. S...
7. Page I. H. a. M...

проблема в самом механизме, вырабатывающем церебральный серотонин. Если этот механизм неисправен, то возможно, что вслед за взрывообразным увеличением выработки серотонина последует столь же резкое снижение до субнормальных показателей. Возможно, что этим колебаниям и соответствуют фазы возбуждения и депрессии. Подобная гипотеза могла бы помочь понять, почему у некоторых больных шизофренией иногда выделяется с мочой ненормально большое количество 5-оксииндолилуксусной кислоты.

Необходимо также учитывать взаимоотношения между серотонином и другими нейrogормонами, как, например, ацетилхолином, эпинефрином, норэпинефрином и гистамином. Возможно, что эти взаимоотношения и образуют механизм обратной связи, управляющей выработкой серотонина. Примеры этих взаимоотношений непрерывно возрастают. Одним из наиболее ранних является открытие, что для купирования вызванных LSD психотических явлений у мыши необходимо ввести в головной мозг серотонин с каким-либо холинергическим веществом (10). Ряд исследователей показал, что изменение активности ацетилхолина, гистамина или эпинефрина в центральной нервной системе приводит к психическим расстройствам и неправильному поведению.

Об аналогичных наблюдениях в отношении серотонина было впервые сообщено Woolley на Международном конгрессе по психофармакологии в Монреале в марте 1955 г.; в дальнейшем эти данные начали изучаться и другими исследователями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Benitez H., Murray M. a. Woolley D. W. Anat. Rec., 1955, 121, 466—467.
2. Blaschko H. a. Philpot F. J. J. Physiol., 1953, 122, 403—408.
3. Brodie B. B., Shore P. A. a. Pletscher A. Science, 1956, 123, 992—993.
4. Cerletti A. a. Rothlin E. Nature, 1955, 176, 785—786.
5. Costa E. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1956, 91, 39—41.
6. Gaddum J. H. J. Physiol., 1953, 119, 363—368.
7. Page I. H. a. McCubbin J. W. Circul. Res., 1953, 1, 354—362.

8. Shaw E. a. Woolley D. W. J. Pharm. Exp. Therap., 1956, 116, 164—176.
9. Shore P. A., Pletscher A., Tomich E. G., Carlsson A., Brodie B. B. Ann. New York Acad. Sci., 1956—1957, 66, 609—617.
10. Woolley D. W. Proc. Nat. Acad. Sci., 1955, 41, 338—344.
11. Woolley D. W. a. Shaw E. J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 2948—2949.
12. Woolley D. W. a. Shaw E. Brit. Med. J., 1954, II, 122—126.
13. Woolley D. W. a. Shaw E. Proc. Nat. Acad. Sci., 1954, 40, 228.
14. Woolley D. W. a. Shaw E. N. Science, 1956, 124, 34.
15. Woolley D. W. a. Shaw E. Ann. New York Acad. Sci., 1957, 66, 649.
16. Woolley D. W., van Winkle E. a. Shaw E. Proc. Nat. Acad. Sci., 1957, 43, 128.

III. ДЕЙСТВИЕ (С БИОХИ СКОЙ ТО

*Bernard B. L.
Parkhurst A.*

Существенные пси
«транквилизирующих»
привлекли к себе нас
что общие фармаколо
подчас не рассматрив
пин и хлорпромазин в
ральных эффектов; в
ральную нервную сис
разные реакции, из ко
реакциям на резерпин
между многими реакци
лишь незначительная
раувольфий действует
парасимпатическую а
летных мышц. С дру
фекты противоположны
имеется ли у этих эф
тель.

Переч
W. R. F. ... тавн
долго ... Zv
метик ...
ющих ...
ды ока ...
нии ги ...
свести ...
анатоми ...
Поср ...
многие у ...

III. ДЕЙСТВИЕ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ (С БИОХИМИЧЕСКОЙ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ТОЧЕК ЗРЕНИЯ)

*Bernard B. Brodie, Donald F. Bogdanski ■
Parkhurst A. Shore*

Существенные психические и поведенческие эффекты «транквилизирующих» и «психотомиметических» средств привлекли к себе настолько исключительное внимание, что общие фармакологические эффекты этих соединений подчас не рассматриваются надлежащим образом. Резерпин и хлорпромазин вызывают целую серию важных центральных эффектов; введение LSD, воздействуя на центральную нервную систему, также обуславливает разнообразные реакции, из которых все почти противоположны реакциям на резерпин. На первый взгляд кажется, что между многими реакциями на резерпин и LSD существует лишь незначительная связь. Так, например, алкалоид раувольфии действует седативно, повышает центральную парасимпатическую активность и уменьшает тонус скелетных мышц. С другой стороны, LSD обуславливает эффекты противоположного характера. Возникает вопрос, имеется ли у этих эффектов какой-либо общий знаменатель.

Перечитав недавно блестящую книгу, которую написал W. R. Hess («Das Zwischenhirn»), мы убедились, что задолго до наступления эры транквилизаторов и психотомиметиков этот автор высказал ряд плодотворных идей, имеющих отношение к действию резерпина и LSD. Его взгляды оказали нам неоценимую помощь не только в построении гипотезы действия этих веществ, но и в попытках свести воедино активность церебральных физиологических, анатомических и биохимических механизмов.

Посредством вживленных электродов Hess раздражал многие участки головного мозга кошки и на основании

полученных данных пришел к заключению, что в подкорковых областях, особенно же в диэнцефальной области автономные и экстрапирамидные моторные функции регулируются двумя противоположными друг другу системами: трофотропной и эрготропной. Интерпретируя автономные, соматомоторные и психические функции, обе эти системы координируют физиологические реакции на экзогенные и эндогенные стимулы. Та система, которую Hess назвал эрготропной, интегрирует те механизмы, которые физиологически осуществляют работу организма. Активация этой системы усиливает симпатические реакции, повышает деятельность скелетных мышц, пробуждает от сна и активизирует психику. Противоположная ей трофотропная система интегрирует те механизмы, которые управляют восстановительными и защитными процессами. Ее активация усиливает парасимпатические эффекты, уменьшает моторную активность, уменьшает реактивность в отношении внешних стимулов и вызывает покой, сонливость и состояние, близкое к естественному сну.

Резерпин вызывает синдром, удивительно сходный с тем, который приписывается активности трофотропной системы (2), и это наводит на мысль о том, что именно эту систему он и стимулирует. С другой стороны, LSD вызывает явления, очень напоминающие состояние, обусловленное преобладающей активностью эрготропной системы, и это в свою очередь говорит за то, что он стимулирует ее.

Особо следует отметить, что Hess путем стимуляции трофотропной системы вызывал у кошек не просто ступорозное или коматозное состояние, а состояние, близкое к естественному сну. Так, например, глаза у животных были закрыты не вследствие расслабления мышцы levator palpebrae, а вследствие настоящего тонического сокращения m. orbicularis oculi. Миоз был выражен резко, гораздо больше, чем, например, после перерезки шейных симпатических волокон.

Подобным же образом и резерпин приводит к состоянию, близкое к естественному сну, с резким сужением зрачков и тоническим сокращением век. Такое тоническое смыкание, наблюдающееся во время естественного сна, при стимуляции трофотропной системы и после приема резерпина, не наблюдается после приема наркотических и снотворных средств, которые вызывают скорее пассивное смыкание век.

СТИМУЛЯЦИЯ ДИЭНЦЕФАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

Поведение	Апатия
	Остаточная сонливость
	Сонливость
	Снижение тонуса скелетных мышц
Скелетные мышцы	Снижение тонуса скелетных мышц
Дыхание	Угнетение дыхания
Автономная нервная система	Миоз
	Расширение зрачка
	Вазодилатация

Точность, с которой стимуляция трофотропной системы позволяет думать, что уровень возбуждения в диэнцефальной области которых расстраивается друг к другу, нуждается в химическом посреднике — эрготропной химической системе центральной нервной системы. Им обладают те или иные отделы гипоталамуса, и эти медиаторы.

1. Вещества, обладающие свойствами, сходными с теми, которые обнаружены в месте действия эрготропных и физико-химических веществ.

СТИМУЛЯЦИЯ ДИЭНЦЕФАЛЬНЫХ СИСТЕМ (НОМЕНКЛАТУРА HESS)
СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТОВ РЕЗЕРПИНА И LSD

	Трофотропная стимуляция (эффекты резерпина)	Эрготропная стимуляция (эффекты LSD, мескалина и др.)
Поведение	Апатия, адинамия Ослабленная реактив- ность на сенсорные стимулы Сонливость, сон с актив- ным смыканием век	Повышение инициативы, эмоциональной реак- ции, возросшая реак- тивность на сенсорные стимулы, бодрственное состояние и возбужде- ние
Скелетные мышцы	Снижение мышечного тонуса и локомоторной активности. Общая атония	Повышение мышечного тонуса и локомотор- ной активности. Дви- гательное возбужде- ние
Дыхание Автономная нервная си- стема	Угнетение Миоз. Снижение артери- ального давления. Бра- дикардия Расслабление мигатель- ной перепонки. Сали- вация. Гипотермия	Активация Мидриаз. Повышение артериального давле- ния Тахикардия. Сокраще- ние мигательной пере- понки. Гипертермия

Точность, с которой резерпин воспроизводит эффекты стимуляции трофотропной системы, а LSD — эрготропной, позволяет думать, что эти вещества влияют на относительный уровень возбудимости каждой из обеих систем путем воздействия на химическую передачу в синапсах. Естественно предположить, что обе эти системы, многие ганглии которых расположены в непосредственной близости друг к другу, нуждаются в различных агентах синаптической передачи: согласно нашей гипотезе, серотонин является химическим медиатором трофотропной системы, а норэпинефрин — эрготропной. Что какое-либо вещество является химическим передатчиком, гораздо труднее доказать для центральной нервной системы, чем для периферических отделов. Имеется минимум свойств, которыми должно обладать то или иное вещество, выступающее в роли медиатора, и этими свойствами обладают оба указанных амина.

1. Вещества образуются в центральной нервной системе, существуют в «связанной» неактивной форме и сосредоточены в месте их предполагаемой функции. Биологические и физико-химические данные свидетельствуют о том,

что оба амина находятся в головном мозгу в неактивной форме (1, 3, 15, 19, 20). Большое значение имеет то, что эти амины распределены весьма неравномерно: наибольшая их концентрация наблюдается в тех отделах мозга, в которых Hess нашел признаки наличия трофотропной и эрготропной систем, главным образом в стволе мозга, в особенности же в гипоталамусе, тогда как в коре их мало, а в мозжечке фактически совсем нет (1, 3, 15, 20).

2. Инактивирующие энзимы находятся в головном мозгу. Важным энзимом, инактивирующим оба амина, является моноаминоксидаза. Этот энзим находится во всех отделах головного мозга, но в основном концентрируется в области гипоталамуса (3).

3. Введение вещества в центральную нервную систему явно усиливает центральную активность. Когда серотонин вводится внутрибрюшинно мышам, небольшое его количество проникает в мозг и вызывает эрготропные¹ эффекты. Хлорпромазин, адренергически блокирующий агент, которому приписывается блокада нормальной функции норэпинефрина в головном мозгу (5), вызывает трофотропные явления.

4. При ингибции инактивирующего энзима моноаминоксидазы оба амина аккумулируются и возникают выраженные центральные эффекты. Ингибиторы моноаминоксидазы, типа ипрониазида, повышают в головном мозгу уровень как серотонина, так и норэпинефрина (18) и отчетливо стимулируют центральные эффекты.

5. Антагонисты аминов заметно повышают центральную активность. LSD, действие которого считается противоположным нормальной функции серотонина, вызывает эрготропные эффекты (о хлорпромазине см. выше, п. 3).

Доказательства того, что серотонин есть нейрогормон трофотропной системы, сводятся в основном к следующему. Парентеральное введение серотонина мышам дает эффекты, сходные с эффектами резерпина, включая седативный эффект и потенцирование спонтанного действия. В дозах, которые не влияют заметным образом на двигательную функцию, он вызывает у крыс общее угнетение двигательной активности и специфическую парциальную блокаду

¹ В подлиннике, очевидно, допущена опечатка. Серотонин вызывает трофотропный эффект по Гессу. (Прим. перев.)

условных рефлексов
показано, что он
Малые дозы 5-гИ
проникает в голов
тонин, также вы
как показывает э
стояния.

Доказательств
ный неврогормон
терально катехол
ным центральным
электроэнцефалог
(14). При введен
животным различ
дигидрофенилэтил
ные эрготропные

Кроме того, м
эпинефрину, как,
лин и тетрагидро
другие эрготропные

Классифика
средств. Мног
классифицировать
описан в соответст
фотропной и эргот
ходимо иметь в ви
системы головного м
тот же синдром мо
системы, так и по
являются следующим

А. Фармаколог
тропный синдром
путем угнетения э
Механизм
ция взаимно прот
нить сходные цент
мазина различными
фотропную систему
Действие резерпин
из того факта, что
после исчезновения
мозга. Он обладает

условных рефлексов (7). На электроэнцефалограмме было показано, что он вызывает сноподобные состояния (8). Малые дозы 5-гидрокситриптофана, который без труда проникает в головной мозг и декарбоксилируется в серотонин, также вызывают у мышей седативный эффект и, как показывает электроэнцефалограмма, сноподобные состояния.

Доказательством того, что норэпинефрин есть эрготропный неvroгормон, служит тот факт, что введение парентерально катехоламинов сопровождается резко выраженным центральным эффектом, в частности возбуждением и электроэнцефалографической картиной бодрствования (14). При введении дигидроксифениланилина (DOPA) животным различных видов в головном мозгу образуется дигидрофенилэтиламин (dopamine) и наблюдаются типичные эрготропные эффекты.

Кроме того, многие соединения, структурно близкие эпинефрину, как, например, амфетамин, эфедрин, мескалин и тетрагидро- β -нафтиламин, вызывают возбуждение и другие эрготропные эффекты.

Классификация фармакологических средств. Многие фармакологические средства могут классифицироваться, а механизм их действия может быть описан в соответствии с их эффектами относительно трофотропной и эрготропной систем. При этом, однако, необходимо иметь в виду, что, поскольку обе подкорковые системы головного мозга взаимно антагонистичны, один и тот же синдром может быть вызван как стимуляцией одной системы, так и подавлением другой. Вследствие этого выявляются следующие возможности.

А. Фармакологическое средство может вызвать трофотропный синдром путем активации трофотропной или путем угнетения эрготропной системы

Механизм действия резерпина. Концепция взаимно противоположных систем позволяет объяснить сходные центральные действия резерпина и хлорпромазина различием механизмов; резерпин стимулирует трофотропную систему, хлорпромазин блокирует эрготропную. Действие резерпина имеет косвенный характер, как видно из того факта, что оно продолжается долгое время спустя после исчезновения самого резерпина из тканей головного мозга. Он обладает особым свойством на продолжительное

время нарушать работу того механизма, благодаря которому клетки мозга накапливают серотонин, что, однако, нисколько не нарушает процесса его синтеза. Вследствие этого образование серотонина продолжается, но теперь он непрерывно выделяется из клеток, поступая преимущественно в дисэнцефальные центры, где сосредоточены интегративные системы (Hess). Поступление серотонина можно рассматривать как стимуляцию синапсов трофотропной системы. Фармакологической активностью обладают только те алкалоиды раувольфии, которые освобождают серотонин головного мозга (16).

Резерпин ослабляет также способность клеток мозга связывать норэпинефрин (4, 9), и можно предположить, что и этот амин, синтезируясь, непрерывно покидает клетки. Таким образом, резерпин вызывает смешанные эффекты, осуществляя стимуляцию как трофотропной, так и эрготропной систем через посредство, соответственно, серотонина и норэпинефрина, причем наибольший эффект дает трофотропная стимуляция, может быть, в силу того, что синтез серотонина протекает быстрее. Можно думать, что центрально опосредствованное высвобождение катехоламинов из мозгового вещества надпочечников, длящееся много часов после введения резерпина (4, 6), является отражением эрготропной стимуляции, поскольку мозговое вещество надпочечников иннервировано только симпатическим отделом автономной нервной системы.

Не совсем удачно то, что истолкование биохимических эффектов резерпина строилось на экспериментах с животными, у которых большие дозы этого вещества полностью блокируют механизм, удерживающий амины в клетках, что ведет к исчезновению аминовых депо в головном мозгу. Вследствие этого действие резерпина часто рассматривается как результат недостатка или серотонина, или норэпинефрина, или обоих аминов. Между тем клинические испытания с малыми дозами резерпина показали, что при этом депо в головном мозгу исчезают лишь частично и что амины все еще содержатся в клетках центральной нервной системы. Ошибочно было бы поэтому объяснять центральные эффекты нехваткой нейротормонов. Скорее всего следует предположить, что эффекты резерпина вызываются аминами, которые непрерывно высвобождаются в подкорковых синапсах вследствие частичного нарушения деятельности «накопляющего механизма».

Все соединен
диль серотонин.
ствии с этими д
фина на конике
серотонином и
зультате действи
освобождение б
мозга, не измен
вождается типич
после инъекции
норэпинефрина,

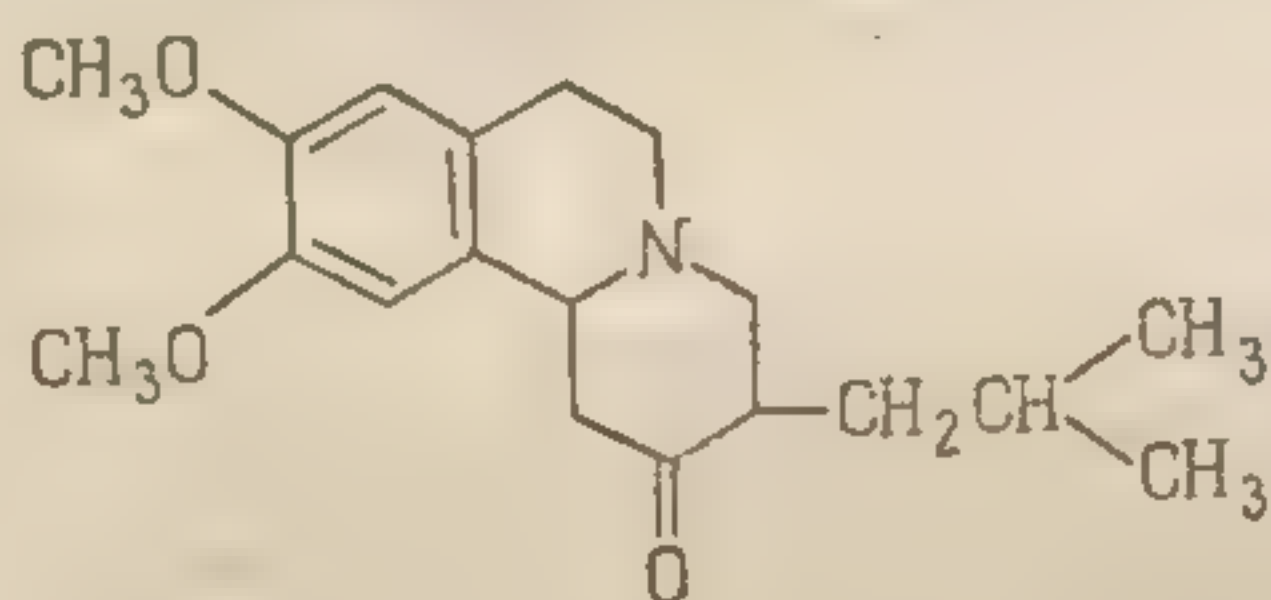
Так как рез
тать, что он дей
Но индоловая с
поскольку алка
Pletscher сообщ

освобождает сер
фекты, подобны
его действие на
зерпина оно в д
вает седативны
норэпинефрин.
резерпин, но по
так и поведение
стрее, чем посл
большое терапев
легко контроли
го, как прекра

Механизм
тивоположнос
серотонина. У
появляются
делится из о
непосредстве
гие исследов

Все соединения, которые оказались способными освободить серотонин, освобождают и норэпинефрин. В соответствии с этими данными мы путем изучения эффектов морфина на кошке попытались установить различие между серотонином и норэпинефрином, освобожденными в результате действия резерпина. У кошки морфин вызывает освобождение большей части норэпинефрина головного мозга, не изменяя уровня серотонина. Этот эффект сопровождается типичной эрготропной стимуляцией. У кролика после инъекции морфина этот алкалоид не освобождал ни норэпинефрина, ни серотонина (13).

Так как резерпин является индолом, то принято считать, что он действует как «антиметаболит» серотонина. Но индоловая структура не так уже здесь существенна, поскольку алкалоиды также освобождают норэпинефрин. Pletscher сообщил, что вещество со структурой:



освобождает серотонин и норэпинефрин и вызывает эффекты, подобные эффектам резерпина (12). Исследовав его действие на кроликах, мы нашли, что в отличие от резерпина оно в дозах 25—50 мг на 1 кг живого веса оказывает седативный эффект и освобождает серотонин и норэпинефрин. Это средство гораздо менее активно, чем резерпин, но после введения его как содержание аминов, так и поведение животного нормализуются гораздо быстрее, чем после введения резерпина. Оно может иметь большое терапевтическое значение, так как его дозировка легко контролируется, а эффект быстро исчезает после того, как прекращается его применение.

Механизм действия хлорпромазина. В противоположность резерпину хлорпромазин не высвобождает серотонина. Кроме того, действие его обратимо: эффекты появляются быстро, но проходят, как только препарат выводится из организма. Это значит, что он действует скорее непосредственно, чем через освобождение серотонина. Другие исследования дали новые доказательства того, что

механизм действия хлорпромазина в головном мозгу иной, чем резерпина (5). В эксперименте, с помощью которого было выяснено различие обоих механизмов, эффект резерпина и хлорпромазина изучался у животных, которым вводили DOPA. Введенное внутривенно кроликам, это вещество поступало в головной мозг и, подвергаясь там декарбоксилированию, переходило в *dopamin*. Этот катехоламин дает типичные эрготропные эффекты, в том числе возбуждение и усиление психомоторной активности, которые можно блокировать хлорпромазином, но не резерпином.

Так как хлорпромазин может блокировать центральное действие парентерально введенных норэпинефрина и эпинефрина и, следовательно, является агентом, блокирующим адренергическую систему, предполагалось, что он блокирует эрготропную систему путем противодействия влиянию норэпинефрина на головной мозг (5). В соответствии с этим хлорпромазин, воздействуя на центральную нервную систему, суживает зрачки, но не в такой степени, как резерпин, а аналогично тому, как это наблюдается при перерезке шейных симпатических ганглиев. Многие адренолитические средства, обычно, правда, в больших дозах, вызывают поведенческие эффекты и снижают симпатическую стимуляцию посредством церебрального действия (5). Прямое влияние хлорпромазина на периферическую автономную систему невелико. Седативный эффект, миоз и расслабление мигательной перепонки наблюдаются после интравентрикулярного введения малых доз, слишком незначительных для оказания прямого периферического действия (17).

Б. Фармакологическое средство может вызвать эрготропный синдром путем блокирования трофотропной системы (выявляя, таким образом, активность эрготропной) или путем прямой стимуляции эрготропной системы LSD, самый мощный из «эрготропных» агентов, есть индолэтиламин, эффект которого рассматривается как результат противодействия серотонину в трофотропных синапсах. Таким образом, он блокирует трофотропную систему, тем самым выявляя активность эрготропной системы. Другой индолэтиламин — буфотенин — также может вызывать эрготропные эффекты путем блокирования действия серотонина.

Большую группу
фенилэтиламинов
эпинефрин, но с
Есть основание
эфедрин стимулирует
эрготропные синапсы
мо при этом учит
эрготропных сим
человека состояни
зах — психотичес
вызываемые этим
неизбежным после
эрготропной систе

Упомянутые ф
наряду с их цент
рое прямое воздей
систему. За после
еще одно эрготро
сообщают, вызыва
ские симптомами
также, что это с
лечении больных
сонливости и деп

В. Фармаколо
блокирования мо
диэнцефального
ксидаза, энзим,
норэпинефрин, м
чеством соединен
ляется производн
но блокирует это
изониазид (неза
аминоксидазу ли
структурная спе
JB-516, который
ном, представляе
новенно мощный
ное назначение
у человека нара
шение настроен
у кроликов как
после применен
12 Биохимия психо

стимуляции и усиление двигательной активности. Эти эффекты сопровождаются повышением в головном мозгу уровня серотонина и норэпинефрина в 2 и 3 раза.

Изониазид не обладает вышеуказанными центральными эффектами и не повышает уровня аминов головного мозга. Из этого следует, что эффекты ингибиторов моноаминоксидазы связаны с увеличением аминов в головном мозгу. Интересно, что у кролика ипрониазид не повышает уровня норэпинефрина в сердце и уровня серотонина в кишечнике. Но отсюда еще нельзя сделать вывод, что это соединение не блокирует у кролика периферическую моноаминоксидазу. После введения ипрониазида заметно повышается уровень серотонина в тромбоцитах. Неспособность ипрониазида повышать уровень аминов в тканях связана, очевидно, с тем, что степень депонирования вещества в этих органах оказывается вполне достаточной; поэтому ингибирование моноаминоксидазы защищает амины от разрушения, но не повышает их уровня в кишечнике и в сердце.

Г. Фармакологическое средство может блокировать синтез серотонина или норэпинефрина. Если бы какое-либо вещество, блокирующее синтез серотонина или норэпинефрина, обладало специфическим действием, оно сделало бы неоценимым средством для изучения функций нервной системы и могло бы приобрести огромное терапевтическое значение. Однако до сих пор не найдено ни одного соединения, которое обладало бы такого рода центральным действием.

Выводы. Согласно изложенной здесь концепции, автономные, соматические и психические функции организма поддерживаются в состоянии равновесия двумя находящимися во взаимном противодействии системами: трофотропной и эрготропной (Hess). Эти системы обладают рецепторными участками, которые модулируются соответственно серотонином и норэпинефрином. Нормальное равновесие может быть нарушено фармакологическими средствами, которые угнетают или стимулируют каждую из этих систем.

Была предложена гипотеза, согласно которой алкалоид раувольфии и хлорпромазин вызывают трофотропный синдром различными путями: алкалоиды — путем стиму-

ляции трофотро-
хлорпромазин —
через противо-
зультате этого
тивный эффект
жения, пониже-
симпатической
могут вызвать
мию. В противо-
шают равнове-
быть может, ко-
нина и тем сам-
скалин — путем
подобно норэпи-
ряда средств с
вании трофотро-
ствует о том, что
гических влияни-
термины более
томиметики».

Возникает в
стройства психо-
промазин обыч-
исхождения, ес-
ности и в патол-
ставляется поэт-
симптомы болез-
дания трофотро-
психомоторную
рение и внешне-
ных с депресси-
няющие равнов-

Возникает д-
причиной психо-
ской передачи?

Так как функ-
нервной систем-
а результатом
всякое нарушение
патологический
свою очередь ре-
веса в синапса-
структур голов-

ляции трофотропной системы (косвенно через серотонин), хлорпромазин — путем угнетения эрготропной системы через противодействие влиянию норэпинефрина. В результате этого нарушения равновесия наблюдается седативный эффект, снижение реакции на сенсорные раздражения, понижение тонуса скелетных мышц и уменьшение симпатической активности. Большие дозы этих средств могут вызвать тяжелую психическую депрессию и адинамию. В противоположность этому LSD и мескалин нарушают равновесие, вызывая эрготропный синдром; LSD — быть может, косвенно, интерферируя с действием серотонина и тем самым блокируя трофотропную систему, а мескалин — путем стимуляции эрготропной системы, действуя подобно норэпинефрину. Глубокое сходство эффектов ряда средств с явлениями, возникающими при стимулировании трофотропной и эрготропной систем, свидетельствует о том, что для описания своеобразных фармакологических влияний этих веществ необходимо употреблять термины более точные, чем «транквилизаторы» и «психотомиметики».

Возникает вопрос, излечиваются ли психические расстройства психотропными средствами. Резерпин и хлорпромазин обычно подавляют расстройства любого происхождения, если они проявляются в повышенной активности и в патологических эмоциональных реакциях. Представляется поэтому возможным, что они воздействуют на симптомы болезни, изменяя равновесие в сторону преобладания трофотропных моментов и, таким образом, снижая психомоторную активность и ослабляя реакции на внутренние и внешние стимулы. Однако при лечении больных с депрессией полезны риталин и ипрониазид, изменяющие равновесие в сторону эрготропной активности.

Возникает далее и другой вопрос: можно ли считать причиной психического заболевания нарушение химической передачи?

Так как функциональное равновесие в центральной нервной системе является не статическим состоянием, а результатом взаимодействия противоположных сил, то всякое нарушение равновесия может проявиться как патологический синдром. Это нарушение может быть в свою очередь результатом нарушения химического равновесия в синапсах одной или нескольких функциональных структур головного мозга, причем возможно, что этот

процесс распространяется на значительное количество соединяющихся друг с другом нейронов в центральной нервной системе. Само это синаптическое нарушение может возникнуть вследствие гиперпродукции или дефицита того или иного нейrogормона, отклонений в его накоплении и освобождении, а также вследствие слишком медленной инактивации после его освобождения.

Если рассматривать патогенез психических заболеваний именно таким образом, то в фармакологических средствах можно искать корректив этих нарушений. К сожалению, однако, наши знания о центральных нейrogормонах слишком еще недостаточны, чтобы можно было определенно высказаться по поводу вышеприведенных постулатов. Целесообразно поэтому не ограничиваться поисками химической причины психической болезни в одном каком-либо нейrogормоне или в каком-то гипотетическом патологическом метаболизме, а направить свои усилия в сторону изучения различных центральных нейrogормонов, регулируемых ими систем и особенностей их взаимодействия с другими веществами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Amin A. H., Crawford T. B. C. a. Gaddum J. H. J. *Physiol.*, 1954, 126, 596—618.
2. Bein H. J. *Pharm. Rev.*, 1956, 8, 435—483.
3. Bogdanski D. F., Weissbach H. a. Udenfriend S. *J. Neurochem.*, 1957, 1, 272—278.
4. Brodie B. B., Olin J. S., Kuntzman R. a. Shore P. A. *Science*, 1957, 125, 1293—1294.
5. Brodie B. B. a. Shore P. A. *Ann. New York Acad. Sci.*, 1956—1957, 66, 631—642.
6. Carlsson A. a. Hillarp N. Kgl. *Fysiograf. Sällskap. Lund Förh.*, 1956, 26, 8.
7. Cook L. a. Weidley E. *Ann. New York Acad. Sci.*, 1956—1957, 66, 740—752.
8. Gangloff H. a. Monnier M. *Helv. Physiol. Acta*, 1957, 15, 83—104.
9. Hess W. R. *Das Zwischenhirn: Syndrome, Lokalisationen, Funktionen*, 1949.
10. Holtzbauer M. a. Vogt M. *J. Neurochem.*, 1956, 1, 8.
11. Meier R., Gross F. a. Tripod J. *Klin. Wschr.*, 1954, 32, 445—450.

12. Pletscher A. *Sc*
13. Quinn G. P. *Br*
14. Therap. 1958, 122
15. Rothballe A.
16. Shore P. A. a. C
17. 68A.
18. Shore P. A., Ple
19. Kuntzman R. a
20. 1956—1957, 66, 609
21. Spector S., Bog
22. 1957, 16, 337.
23. Spector S., Pro
24. J. Pharm. Exp. The
25. Twarog B. M. a
26. 157—161.
27. Vogt M. J. *Physio*

12. Pletscher A. Science, 1957, 126, 507.
13. Quinn G. P., Brodie B. B. a. Shore P. A. J. Pharm. Exp. Therap., 1958, 122, 63A.
14. Rothballer A. B. EEG. Clin. Neurophysiol., 1957, 9, 409—417.
15. Shore P. A. a. Olin J. S. J. Pharm. Exp. Therap., 1958, 122, 68A.
16. Shore P. A., Pletscher A., Tomich E. G., Carlsson A., Kuntzman R. a. Brodie B. B. Ann. New York Acad. Sci., 1956—1957, 66, 609.
17. Spector S., Bogdanski D. E. a. Brodie B. B. Fed. Proc., 1957, 16, 337.
18. Spector S., Prockop D., Shore P. A. a. Brodie B. B. J. Pharm. Exp. Therap., 1958, 122, 71A.
19. Twarog B. M. a. Page I. H. Am. J. Physiol., 1953, 175, 157—161.
20. Vogt M. J. Physiol., 1954, 123, 451.

ИНДОЛ

I. ДВУХМЕРНАЯ БУМАЖНАЯ
ХРОМАТОГРАФИЯ ИНДОЛОВ МОЧИ
У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ И У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ

*Aaron Feldstein, Iris M. Dibner, Hudson
Hoagland*

Связь индолов с проблемой шизофрении предпо-
лагалась давно. В данной статье сообщается о по-
следних исследованиях в этой области.

Ранее было известно, что целый ряд соединений
индольного ряда вызывает у людей, не страдающих
психозами, преходящие психотические состояния. Таковы,
например, помимо диэтиламида лизергиновой кислоты
(LSD), продукты окисления адреналина (16) и адренолю-
тин (15) и два вещества, структурно сходные с 5-окси-
триптамином (серотонином): диметилтриптамин (37) и
5-оксидиметилтриптамин (буфотенин) (10).

В связи с психотомиметическим действием этих ве-
ществ возникает вопрос, встречаются ли у больных шизо-
френией и вызывают ли эндогенный психоз патологиче-
ские метаболиты индола, особенно те, которые связаны с
триптамином и серотонином. В настоящей статье описы-
ваются пути исследования выделения индола у больных
шизофренией и у контрольных здоровых лиц.

Некоторые исследователи допускали, что 5-окситрип-
тамин является эндогенным фактором шизофрении, хотя
последние работы не подтверждают этой гипотезы. Серо-
тонин присутствует в различных тканях организма. Он
встречается преимущественно в связанной форме в кишеч-
нике и тромбоцитах, но имеется также в головном мозгу,
главным образом в гипоталамической части. Изменение
его метаболизма отражается на составе мочи и фракций

крови. Но метабо-
лизм также отра-
жен конституци-
ей, общим для
оба фактора
Метаболизм т
щим образом: а)
кольца, в резуль-
и его метаболиты
5-окситриптами-
кислоты; в) деза-
лочной кислоты;
нием индолилукс-
цены с образовани-
ем; е) расщепле-
ла; ж) некоторы-
способы. При все-
лизма необходим
ных продуктов и
олов, метилиров-
других веществ.
метаболизма у зд-
остается незатро-
После ряда ра-
сомнения в том, ч-
долилуксусную к-
нин является у ч-
Общий анализ кр-
триптофана (9) и
серотонина в моч-
а 5-оксииндолилу-
(39, 40).
Индолилуксус-
человека в форме
уксусной кислоты
ми: а) путем пре-
ноградную кисло-
щеплением и б)
в триптамин, кот-
уксусную кислоту
общим об изолиро-
пельматрой. Rodnig
логически доказа-

крови. Но метаболизм серотонина головного мозга может быть также отражением индивидуальной клеточно-энзимной конституции, которая является генетическим фактором, общим для всех клеток. Генетические предрасполагающие факторы шизофрении изучали Kallmann и др.

Метаболизм триптофана может происходить следующим образом: а) окислительное расщепление индольного кольца, в результате чего образуются формилкинурины и его метаболиты; б) гидроксилирование с образованием 5-окситриптамина (серотонина) и 5-оксииндолилуксусной кислоты; в) дезаминирование с образованием индолилмолочной кислоты; г) модификация боковой цепи с образованием индолилуксусной кислоты; д) расщепления боковой цепи с образованием индола, индоксила и сульфата индоксила; е) расщепления боковой цепи с образованием скатола; ж) некоторые другие, еще недостаточно известные способы. При всех попытках установления путей метаболизма необходимо учитывать наличие различных побочных продуктов и продуктов детоксификации, эфиров фенолов, метилированных фенолов, производных глицина и других веществ. Мы ограничимся рассмотрением путей метаболизма у здорового человека, где индольное ядро остается незатронутым.

После ряда работ Udenfriend и его сотрудников нет сомнения в том, что превращение триптофана в 5-оксииндолилуксусную кислоту через 5-окситриптофан и серотонин является у человека нормальным путем метаболизма. Общий анализ крови показал наличие в 1 мл около 10 мкг триптофана (9) и 0,1—0,3 мкг серотонина (41). Выделение серотонина в моче было менее 0,1 мг за 24 часа (32), а 5-оксииндолилуксусной кислоты — 2—10 мг за 24 часа (39, 40).

Индолилуксусная кислота была изолирована из мочи человека в форме кристаллов (19). Образование индолилуксусной кислоты из триптофана может идти двумя путями: а) путем превращения триптофана в индолилпировиноградную кислоту с последующим окислительным расщеплением и б) путем декарбоксилирования триптофана в триптами, который может быть переведен в индолилуксусную кислоту моноаминоксидазой. Sullivan (36) сообщил об изолировании триптамина из мочи больного пеллагрой. Rodnight (25) хроматографически и фармакологически доказал наличие триптамина в моче здорового

человека. Он установил, что в день выделяется 30—100 мг триптамина. Можно считать, что триптамин является промежуточным продуктом в метаболизме триптофана до индолилуксусной кислоты.

Считается, что сернокислый индоксил является нормальной составной частью мочи (7). Было высказано предположение, что он представляет собой конечный продукт триптофанового метаболизма, промежуточными продуктами которого служат, вероятно, индол и индоксил. Sharlit (29) нашел, что сернокислый индоксил у взрослых здоровых людей выделяется в среднем в количестве 100 мг в сутки (от 40 до 150 мг). У детей с мочой в среднем выделяется около 100 мг этого вещества в сутки (26). Имеются доказательства того, что сульфат индоксила образуется бактериями в кишечнике. Jepson (3, 18) установил, что с введением хлортетрациклина¹ он из мочи исчезает.

При некоторых патологических состояниях наблюдаемый метаболизм индола заметно уклоняется от нормы. В злокачественных опухолях отмечалось наличие серотонина, высокий уровень серотонина в крови и моче (32) и повышенное отделение в моче 5-оксииндолилуксусной кислоты и других производных индола, как это было установлено методом хроматографии на бумаге (6, 12, 17, 34) и химическим анализом (13, 33).

Отклоняющийся от нормы метаболизм индола отмечался также при патологических состояниях, связанных с психическими расстройствами. Высокие уровни индолилуксусной и индолилмолочной кислот оказались характерными для мочи больных с фенилкетонурией (2, 17, 30), у которых были найдены также низкие уровни серотонина в крови и 5-оксииндолилуксусной кислоты в моче (23).

При болезни, сопровождающейся слабоумием, также происходят изменения триптофанового обмена; сообщалось (3, 17, 18), что в моче этих больных содержался в высокой концентрации триптофан, индолилуксусная кислота, N-индолоацетилглутамин и сульфат индоксила.

До сих пор еще нет решающих доводов в пользу того, что для шизофрении характерны нарушения триптофанового обмена или какой-либо иной обменный дефект. В ли-

¹ Ауреомицина. (Прим. ред.)

тературе появились многочисленные сообщения о количественных и качественных различиях в моче, крови и спинномозговой жидкости у здоровых людей и больных шизофренией, но большинство этих сообщений построено на неспецифических и полуколичественных методах. Значительное внимание было уделено выделению сульфата индоксила у психически больных и у здоровых людей. Townsend (38) отметил высокие его уровни в моче больных, тогда как Folin (11) нашел, что эти уровни существенно не отличаются от нормы. Пользуясь пробой Millon, Sano (27) указал на ненормальные выделения сульфата индоксила у больных шизофренией. McGeer и сотрудники с помощью того же приблизительно метода нашли, что в этом отношении различия между здоровыми и больными невелики. Равным образом и Shoje (31) посредством реактива Millon не мог установить здесь заметного различия. Sherwood (30), используя метод хроматографии на бумаге, нашел, что индолилуксусная кислота выделяется у больных шизофренией в количествах, значительно превышающих норму, и что какое-то растворимое в эфире производное индола, условно идентифицированное, как N-окситриптаминуксусная кислота, имеется в высоких концентрациях в моче больных, но отсутствует в моче здоровых (до сих пор, однако, это сообщение не было подтверждено). Определенное с помощью колориметрического анализа выделение 5-оксииндолилуксусной кислоты с мочой не показало существенных различий между здоровыми и больными шизофренией, но у последних это выделение изо дня в день сильно колеблется (13, 14, 28).

Наши собственные исследования относительно выделения у больных хронической шизофренией 5-оксииндолилуксусной кислоты сводятся в основном к следующему.

С помощью колориметрического метода для определения 5-оксииндолилуксусной кислоты (40) мы нашли, что у 21 больного выделялось за 24 часа $7,8 \pm 1,32$ (средняя ошибка), а у 23 здоровых контрольных лиц $5,2 \pm 0,33$ мг. Эта разница незначительна. Как видно из средних отклонений, индивидуальные различия среди больных были больше, чем среди здоровых.

Продолжительные наблюдения проводились 4 раза в неделю в течение 3—5 недель над 2 больными-хрониками и 6 здоровыми контрольными лицами. Одним из контрольных лиц был служитель больницы, который питался той

же пищей, что и больные. Основная группа здоровых принадлежала к штату больницы. Для здоровых ежедневные показатели оказались почти постоянными, а наибольшие отклонения составляли 1 и 9,8 мг за 24 часа, в среднем же — 5,3 мг. Это соответствует и другим сообщениям, относящимся к здоровым людям (от 2 до 10 мг в сутки). У обоих больных, напротив, ежедневные показатели колебались: у одного из них средний суточный показатель был 8,6 мг при крайних величинах от 2 до 16,8 мг, а у другого — 12,9 мг при крайних величинах от 4,8 до 35,1 мг. Все пробы мочи начинали собирать утром спустя 2—3 часа после подъема. Клинико-психологические наблюдения не обнаружили никакой сколько-нибудь отчетливой связи психического состояния с резкими колебаниями в выделении 5-оксииндолилуксусной кислоты.

Из всех качественных и полуколичественных методов исследования мочи наиболее удовлетворительным оказалась двухмерная хроматография на бумаге по методу Dent (8). Этот способ позволяет разделять и определять отдельные элементы сложных составов, таких, например, какие могут находиться в моче, посредством определения величин R_f , а также посредством флуоресцентного и флуориметрического методов анализа с помощью разнообразных реагентов. Хроматографический анализ мочи может быть произведен путем помещения целой пробы или экстракта на бумагу или путем предварительной избирательной адсорбции с последующей элюацией. С помощью двухмерной хроматографии Jepson (17) в цельной моче после реакции с реактивом Ehrlich обнаружил у больных с раковой опухолью отчетливую реакцию на 5-оксииндолилуксусную кислоту, слабую реакцию на ее сернокислый эфир и следы других неидентифицированных производных индола. В моче больных с фенилкетонурией тоже были обнаружены индолилуксусная и индолилмолочная кислоты. Dalglish (6) пользовался той же двухмерной техникой, но смачивая бумагу концентратом фенолового элюата мочи, пропущенной через древесный уголь. Реактив Ehrlich указал на наличие значительного количества как серотонина и 5-окситриптофана, так и 5-оксииндолилуксусную кислоту.

Riegelhaupt (24), пользуясь методикой Jepson, нашел в моче большинства больных шизофренией какой-то неизвестный индол, который давал быстро исчезающее синее

пятно с R_f 0.63 в смеси Н-бутано-го в моче здоровых групп: а) здоровых дающих шизофрению, г) больных с фенилкетонурией, работаны углем. раствором фенола. Величины R_f пятна показали, что в одном пятна, а в

Методика изводилось, как хроматографии на казий: а) моча (100 мл) и высушенные стеклянные хроматометры диаметром 12 дм стали и вмонтированы; бумажная форма в соответствии в) хроматографии type 30°; г) ли Ehrlich (1% рас спиртовом раст солянокислый р листы помещалось сзади ф лись. Особый х обнаруживать с

Исследования которые брались здоровых были анализы подвешенных лиц и 1 Кроме того, в 12 недель исследу Результаты 12 пятен выступ шизофренией

пятно с R_f 0,63 в смеси изопропанол — аммиак и R_f 0,47 в смеси N -бутанол — уксусная кислота, но не обнаружил его в моче здоровых людей. McGeer и его сотрудники (21) хроматографически исследовали пробы мочи из пяти групп: а) здоровых лиц, б) психически больных, не страдающих шизофренией, в) больных хронической формой шизофрении, г) больных острой шизофренией и д) больных с фенилкетонурией. Все эти средние пробы были обработаны углем, декантированы насыщенным водным раствором фенола и сконцентрированы под вакуумом. Величины R_f пятен после проявления реактивом Ehrlich показали, что в моче здоровых людей не оказалось ни одного пятна, а в пробе больных шизофренией их было 13.

Методика анализа. Указанное исследование производилось, как уже было отмечено, методом двухмерной хроматографии на бумаге. При этом вводился ряд модификаций: а) моча наносилась на бумагу по 200 μ л (вместо 100 μ л) и высушивалась струей азота; б) применялись стеклянные хроматографические камеры высотой 24 дм и диаметром 12 дм с круглыми пластинками из нержавеющей стали и вмонтированным приспособлением для измерения уровня; бумажным листам была придана цилиндрическая форма в соответствии с методикой Williams и Kirby (43); в) хроматография производилась при постоянной температуре 30°; г) листы бумаги обрызгивались реактивом Ehrlich (1% раствор *p*-диметиламинобензальдегида в 10% спиртовом растворе HCl), реже погружались в ацетоно-солянокислый раствор этого реактива; д) после просушки листы помещались на молочное стекло, интенсивно освещенное сзади флуоресцирующим светом, и пятна обводились. Особый хроматографический «счетчик» позволял обнаруживать относительно слабые пятна.

Исследованию подвергались утренние пробы мочи, которые брались в строго определенное время. В группе здоровых были мужчины в возрасте от 25 до 35 лет. Больные хронической шизофренией были того же возраста. Анализировалось 88 проб (без смешивания) от здоровых лиц и 17 проб от лиц, страдающих шизофренией. Кроме того, в контрольном порядке в течение свыше двух недель исследовались двое здоровых и двое больных.

Результаты. Наши исследования показали, что 12 пятен выступали с большей частотой в моче у больных шизофренией (табл. I), а шесть пятен — у здоровых

(табл. II). Из всех 38 пятен у здоровых было обнаружено 4 пятна. В табл. I, II, III указаны средние R_f по 88 анализам и частота появления пятен в процентах к числу исследованных. Пятна, которые выступали в количестве не

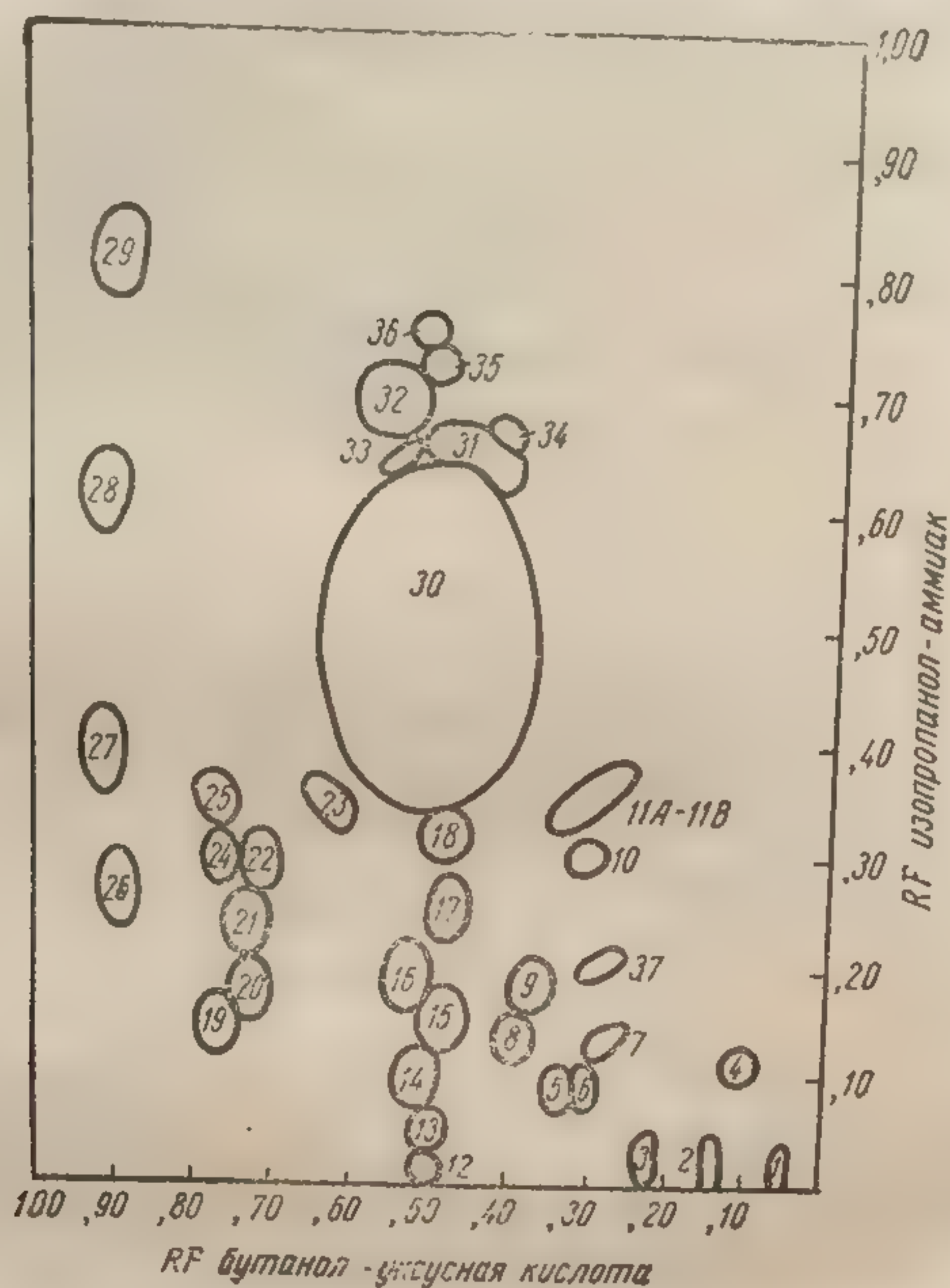


Рис. 1. Сводная хроматографическая диаграмма пятен (в большинстве случаев индолов) мочи больных шизофренией и контрольной группы. Хроматографические различия между этими группами указаны в табл. I и II.

более 12 из 50 (больные) или не более восьми из 33 (здоровые), в таблицы не вносились. Сводка хроматографии пятен дана на рис. 1.

Для выяснения химической природы пятен величины R_f ряда синтетических индолов определялись путем растворения этих веществ в моче и составления их хроматограмм таким же точно методом. Таким образом, для

некоторых пятен.
новлена и структу
Пятно 32
и 0,53 — бутанол
пятну Riegelhaupt
и 0,47 — бутанол-У
руживаемое с бол
чем у здоровых, п

НАИБОЛЕЕ
НА ХРОМАТОГР.

Пятна	Цвет
14	Синевато-пурп
16	Синевато-пурп
37	Зеленый
35	Рыжевато-кор
15	Красно-пурпу
26	Красно-пурпу
33	Зеленый
7	Зеленый
20	Красно-пурпу
36	Оранжевый
32	Синевато-пурп
11A	Зеленый

НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВО

Пятна	Цвет
28	Красно-пурпу
22	Красно-пурпу
8	Синевато-пурп
29	Красно-пурпу
2	Оранжевый
1	Оранжевый

некоторых пятен, перечисленных в табл. I, II, III, установлена и структурная характеристика.

Пятно 32 (синее, R_f 0,70 изопропанол-аммиак и 0,53 — бутанол-уксусная кислота) точно соответствует пятну Riegelhaupta (24) (синее, R_f изопропанол-аммиак и 0,47 — бутанол-уксусная кислота). Это понятно, обнаруживаемое с большей частотой у больных шизофренией, чем у здоровых, по своему положению близко пятнам мо-

Таблица I
НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИЕСЯ ПЯТНА
НА ХРОМАТОГРАММАХ МОЧИ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Пятна	Цвет	Среднее R_f		■ частоты отклонений	
		изопропанол-аммиак	Н-бутанол-уксусная кислота	норма	шизофрения
14	Синевато-пурпурный	0,09	0,51	0	47
16	Синевато-пурпурный	0,20	0,53	0	41
37	Зеленый	0,20	0,29	0	29
35	Рыжевато-коричневый	0,73	0,49	0	24
15	Красно-пурпурный	0,16	0,48	20	54
26	Красно-пурпурный	0,27	0,89	20	41
33	Зеленый	0,65	0,52	20	35
7	Зеленый	0,13	0,28	20	30
20	Красно-пурпурный	0,18	0,72	30	47
36	Оранжевый	0,76	0,50	40	60
32	Синевато-пурпурный	0,70	0,53	60	94
11A	Зеленый	0,35	0,29	60	90

Таблица II
НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИЕСЯ ПЯТНА НА ХРОМАТОГРАММАХ
МОЧИ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

Пятна	Цвет	Среднее R_f		% частоты отклонений	
		изопропанол-аммиак	Н-бутанол-уксусная кислота	норма	шизофрения
28	Красно-пурпурный	0,62	0,90	60	30
22	Красно-пурпурный	0,30	0,71	60	30
8	Синевато-пурпурный	0,14	0,39	80	35
29	Красно-пурпурный	0,82	0,87	80	41
2	Оранжевый	0,01	0,14	90	54
1	Оранжевый	0	0,05	50	42

Таблица III
ПЯТНА, ВСТРЕЧАЮЩИЕСЯ С ОДИНАКОВОЙ ЧАСТОТОЙ
НА ХРОМАТОГРАММАХ МОЧИ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ И БОЛЬНЫХ
ШИЗОФРЕНИЕЙ

Пятна	Цвет	Среднее R_f		% частоты отклонений	
		изопро-панол-аммиак	Н-бута-нол-уксус-ная кис-лота	норма	шизо-френия
30	Желтый	0,50	0,50	100	100
31	Коричневый	0,65	0,44	100	100
19	Синий	0,15	0,76	100	94
18	Желтый	0,33	0,47	100	84
3	Оранжевый	0,02	0,22	90	90
12	Красный	0,01	0,50	90	76
17	Красно-пурпурный	0,26	0,47	90	76
25	Желтый	0,35	0,76	90	71
27	Красно-пурпурный	0,39	0,90	70	77
21	Синевато-пурпурный	0,23	0,72	60	59
10	Желтый	0,30	0,30	60	60
13	Красно-пурпурный	0,05	0,49	50	59
23	Красно-пурпурный	0,35	0,61	40	47
9	Красно-пурпурный	0,18	0,38	20	24
11B	Зеленый	0,35	0,30	20	18
5	Красно-пурпурный	0,09	0,33	40	40
34	Оранжевый	0,63	0,41	50	50
24	Коричневый	0,30	0,75	40	40
4	Желтый	0,11	0,11	30	30
6	Оранжевый	0,09	0,30	60	60

чевины и индоксилсульфата. Обработанное реактивом Ehrlich, оно сразу приобретает пурпурную окраску, которая затем переходит в синюю и, наконец, блекнет.

Sherwood (30) показал, что индолилуксусная кислота чаще проявляется в моче больных шизофренией. Однако наши исследования не подтверждают этого, поскольку красно-пурпурное пятно 27 часто маскируется синевато-пурпурным пятном.

Установлено совпадение триптофана с пятном 17, 5-оксииндолилуксусной кислоты — с пятном 19, сернокислого индоксила — с пятном 31 (табл. IV) и мочевины — с пятном 30.

Маловероятно, чтобы такие амины, как триптамин, серотонин и буфотенин, имелись в количествах, достаточных для определения этим методом. Хроматограммы не выявили наличия N-ацетилтриптофана или индолилмолочной кислоты.

ВЕ.Т
Соединен
Триптофан . . .
N-ацетилтрипто
Индолмолочная
Триптамин . . .
Индолилуксусна
та
5-окситриптофан
Серотонин . . .
5-оксииндолилук
кислота
Буфотенин . . .
Индоксилсульфат
Мочевина

Данные, осп
тельную реакц
между обменом
ются количеств
никают два осн
вает реактив Е
достоверны дан
Реактив Ен
ловых структур
виде фиолетово
случае, спустя
этим реактивом
коричневую (17
С другой сторо
лам, при действ
соединения: ар
образуют желту
жевую (5). Сер
синовий цвет, н
(4). Поэтому не
ским для индол
цвета ясно указ
верности резуль

Таблица IV
ВЕЛИЧИНЫ R_f ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Соединение	Средняя величина		Цвет	Пятна
	изопропанол-аммиак	И-бутанол-уксусная кислота		
Триптофан	0,21	0,49	Красно-пурпурный	17
N-ацетилтриптофан . . .	0,40	0,77	Розово-пурпурный	
Индоломолочная кислота	0,37	0,78	Синий	
Триптамин	0,80	0,72	Красно-пурпурный	
Индолилуксусная кислота	0,33	0,87	Синевато-пурпурный	19
5-окситриптофан	0,10	0,31	Синевато-пурпурный	
Серотонин	0,64	0,51	Пурпурный	
5-оксииндолилуксусная кислота	0,18	0,78	Синий	
Буфотенин	0,89	0,52	Синий	31
Индоксилсульфат	0,53	0,45	Оранжево-коричневый	
Мочевина	0,55	0,50	Желтый	30

Данные, основывающиеся на пятнах, дающих положительную реакцию на реактив Ehrlich говорят о том, что между обменом у здоровых и больных шизофренией имеются количественные и качественные различия. Здесь возникают два основных вопроса: а) насколько точно указывает реактив Ehrlich на наличие индолов и б) насколько достоверны данные о частоте различий.

Реактив Ehrlich весьма ценен для определения индоловых структур (5, 17, 35, 42). Как правило, реакцию в виде фиолетовой окраски он дает быстро или, во всяком случае, спустя некоторое время. Оксиндолы (5) дают с этим реактивом желтую окраску, а индоксилы — оранжево-коричневую (17, 35). Грамины реакции не дают (35). С другой стороны, ряд веществ, не относящихся к индолам, при действии реактивом Ehrlich также дает цветные соединения: ароматические амины и мочевина сразу же образуют желтую окраску, а О-аминоацетофеноны — оранжевую (5). Сернокислый резорцин дает интенсивный фиолетовый цвет, который позволяет определять его в моче (4). Поэтому нельзя считать реактив Ehrlich специфическим для индолов. Тем не менее, появление фиолетового цвета ясно указывает на наличие индолов. Оценка достоверности результатов была сделана на основе сопоставле-

ния данных о выделении 5-оксииндолилуксусной кислоты, полученных методом хроматографии на бумаге, с данными колориметрического анализа.

Положение 5-оксииндолилуксусной кислоты на этих хроматограммах было установлено по синтетическому образцу и соответствовало пятну 19 по отношению к обоим значениям и к цвету (табл. IV). Хотя это пятно обнаружено у 10 из 10 здоровых и у 16 из 17 больных шизофренией, все же необходимо отметить, что это пятно или какое-либо другое, близкое к нему и могущее быть смешанным с ним, отсутствовало в 9% из 33 хроматограмм здоровых лиц и в 18% из 88 хроматограмм больных шизофренией. Появление или отсутствие пятна 19 сопоставлялось с концентрацией 5-оксииндолилуксусной кислоты ($\mu/\text{мл}$), которая определялась колориметрически; коэффициент корреляций между частотой появления в пробах мочи и концентрацией 5-оксииндолилуксусной кислоты в экспериментальном растворе был 0,61. Можно поэтому считать, что двухмерная хроматография на бумаге, применявшаяся в данном исследовании, является полуколичественным способом установления биохимических различий между здоровыми людьми и больными хронической шизофренией. Относиться к этим данным нужно, однако, с осторожностью. Целесообразнее всего пользоваться ими как способом изолирования и идентификации специфических веществ.

Обсуждение. В моче больных хронической шизофренией мы нашли ряд аномалий в отношении индольных соединений. Различия здесь имеют как количественный, так и качественный характер. Хотя хроматографический анализ не обеспечивал достаточного контроля над питанием, нам все же удалось установить, что питание трех здоровых людей в течение трех дней пищей, насыщенной белками, углеводами и жирами, не вызывало никаких изменений в выделении 5-оксииндолилуксусной кислоты.

Jepson (18) сообщил, что стерилизация кишечника у страдающих Н-болезнью снижает уровень индикана, но не влияет на выделение других индолов. Sherwood (30) сообщил, что подавление кишечной флоры у больных, подготовленных к операциям кишечника, не влияет на выделение индолилуксусной кислоты и других индолов, за исключением индикана.

Заключени
5-оксииндолилукс
серотонинового об
нической шизофре
группы. Этим кол
изменения в псих
графическое изуче
пробах мочи людей
ся больше пятен
бах мочи здоровых
в моче здоровых, ч
в обеих пробах. I
больных, четыре с
мочи здоровых лиц
личественными, а
тельные.

ЛИТЕРАТУРА

1. Altschule M. D. Disorders, 1953.
2. Armstrong M. 52, 287—288.
3. Baron D. N., D. Jepson J. B. Lancet, 1953, 2, 287—288.
4. Curzon G. Biochem. J., 1953, 51, 458—463.
5. Dalgliesh C. E. 1953, 51, 458—463.
6. Dalgliesh C. E. 1953, 51, 458—463.
7. Dalgliesh C. E. 1953, 51, 458—463.
8. Dent C. E. Biochem. J., 1953, 51, 458—463.
9. Duggan D. E. a. 1953, 51, 458—463.
10. Fabing H. D. a. 1953, 51, 458—463.
11. Folin O. Am. J. 1953, 51, 458—463.
12. Gable A. J., Ha 1953, 51, 458—463.
13. Haverback B. J. England J. Med., 1953, 248, 1016—1017.
14. Hoagland H. a. 1953, 51, 458—463.
15. Hoffer A. Hormon 1953, 51, 458—463.
16. Hoffer A., Osm 1953, 51, 458—463.
17. Jepson J. B. Lanc 1953, 51, 458—463.
18. Jepson J. B. Bio 1953, 51, 458—463.

Заключение. Суточные колебания в выделении 5-оксииндолилуксусной кислоты—этого главного продукта серотонинового обмена значительно выше у больных хронической шизофренией, чем у здоровых из контрольной группы. Этим колебаниям не соответствуют какие-либо изменения в психическом состоянии больных. Хроматографическое изучение выделения индолов показало, что в пробах мочи людей, страдающих шизофренией, встречается больше пятен (преимущественно индолов), чем в пробах мочи здоровых людей. Шесть пятен появлялись чаще в моче здоровых, чем больных, но все же они наблюдались в обеих группах. Из 12 пятен, чаще обнаруживаемых у больных, четыре совсем не были обнаружены в пробах мочи здоровых лиц. Наши данные являются лишь полукорреляционными, и поэтому выводы из них лишь предварительные.

ЛИТЕРАТУРА

1. Altschule M. D. Bodily Physiology in Mental and Emotional Disorders, 1953.
2. Armstrong M. D. a. Robinson K. S. Arch. Biochem., 1954, 52, 287—288.
3. Baron D. N., Dent C. E., Harris H., Hart E. W. a. Jepson J. B. Lancet, 1956, 271, 421—426.
4. Curzon G. Biochem., 1957, 66, 27P.
5. Dalglish C. E. Biochem. J. 1952, 3—14.
6. Dalglish C. E. Biochem. J., 1956, 64, 481—485.
7. Dalglish C. E. a. Tekman S. Biochem. J., 1954, 56, 458—463.
8. Dent C. E. Biochem. J., 1948, 43, 169—180.
9. Duggan D. E. a. Udenfriend S. J. Biol. Chem., 1956, 223, 313.
10. Fabing H. D. a. Hawkins J. R. Science, 1956, 123, 886—887.
11. Folin O. Am. J. Insanity, 1904, 61, 299—364.
12. Gable A. J., Hay D. R. a. Sandler M. Lancet, 1955, 269, 1016—1017.
13. Haverback B. J., Sjoerdsma A. a. Terry L. L. New England J. Med., 1956, 255, 270—272.
14. Hoagland H. a. Feldstein A. Личное сообщение.
15. Hoffer A. Hormones Brain Function and Behavior, 1957.
16. Hoffer A., Osmond H. a. Smythies J. J. Ment. Sci., 1954, 100, 29—45.
17. Jepson J. B. Lancet, 1955, 269, 1009—1011.
18. Jepson J. B. Biochem. J., 1956, 64, 14P.

19. Kögl F., Haagen-Smit A. J. a. Erxleben H. Hoppe — Seyler's Zschr., 1934, 228, 90—112.
20. Lembeck F. Nature, 1953, 172, 910—911.
21. McGeer E. G., Brown W. T. a. McGeer P. L. J. Nerv. Ment. Dis., 1957, 125, 176—180.
22. McGeer P. L., McNair F. E., McGeer E. G. a. Gibson W. C. J. Nerv. Ment. Dis., 1957, 125, 166—175.
23. Pare C. M. B., Sandler M. a. Stacey R. S. Lancet, 1957, 272, 551—553.
24. Riegelhaupt L. Biochemistry of Mental Illness, 1957, No. 4, 31—32.
25. Rodnight R. a. McIlwain H. Biochem. J., 1956, 64, 621—626.
26. Rodnight R. a. McIlwain H. J. Ment. Sci., 1955, 101, 884—889.
27. Sano I. Folia psychiat. et neurol. japon., 1954, 8, 218—231.
28. Sano I., Kakimoto Y., Okamoto T., Nakajima H. a. Kudo Y. Schweiz. med. Wschr., 1957, 87, 215—217.
29. Sharlit H. A. J. Biol. Chem., 1933, 99, 537—545.
30. Sherwood W. K. Biochemistry of Mental Illness. 1957.
31. Shoje T., Ohashi M. a. Tada S. Jap. J. Neurol. Psychiat., 1956, 58, 19.
32. Sjoerdsma A., Weissbach H. a. Udenfriend S. Am. J. Med., 1956, 20, 520—532.
33. Sjoerdsma A. a. Udenfriend S. J. Clin. Invest., 1955, 34, 914—915.
34. Snow P. J. D., Lennard-Jones J. E., Curzon G. a. Stacey R. S. Lancet, 1955, 269, 1004—1009.
35. Stowe B. B. a. Thimann K. V. Arch. Biochem., 1954, 51, 499—515.
36. Sullivan M. X. J. Biol. Chem., 1922, 50, 39P — 40P.
37. Szára S. Experientia, 1956, 12, 441—442.
38. Townsend A. A. D. J. Ment. Sci., 1905, 51, 51—62.
39. Titus E. a. Udenfriend S. Fed. Proc., 1954, 13, 411.
40. Udenfriend S., Titus E. a. Weissbach H. J. Biol. Chem., 1955, 216, 499—505.
41. Udenfriend S., Weissbach H. a. Clark C. T. J. Biol. Chem., 1955, 215, 337—344.
42. Weller L. E., Wittwer S. H. a. Sell H. M. J. Amer. Chem. Soc., 1954, 76, 629—630.
43. Williams R. J. a. Kirby H. Science, 1948, 107, 481—483.

II. ИНДОЛОВЫЕ ШИЗОФРЕН И БИОЛОГИ

Dargut Ken

В ранее опубликованные о сыворотке крови (4), фракциях кислого серебра (1) и хроматографической части этих проб (7) сравнивали с соответствующими у здоровых лиц и у исследованных было умененного обмена веществ. Определить эти соединения можно сравнивать с химическими. Все же на фракциях величин триптамина (кроме скатол и других веществ, которые реактивом Ehrlich. Все эти вещества обнаруживались в исследовании хроматографической части мочи и клинически здоровых ксому фракционировать следующим образом. 1. Кисляли, а затем обрабатывали.

1. Были использованы реактив: бензальдегид (реактив Паули); реактив: хлор-1-диазонафталинсульфонат.

13*

II. ИНДОЛОВЫЕ ВЕЩЕСТВА У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ (ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЕ И БИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)

Dargut Kemali, Vito Maria Buscaino

В ранее опубликованных работах хроматографические данные о сыворотке крови (2, 5), спинномозговой жидкости (4), фракциях мочи, осажденной с помощью азотнокислого серебра (1), хромогенной фракции проб мочи (6) и хроматографическом фракционировании хромогенной части этих проб (7), взятых у больных шизофренией, мы сравнивали с соответствующими данными, полученными у здоровых лиц и у больных неврозами. В процессе этих исследований было установлено наличие качественно измененного обмена веществ индольного ряда. Однако точно определить эти соединения нелегко, так как их необходимо сравнивать с химически чистыми веществами, а это невозможно из-за трудности хроматографической идентификации. Все же на основании химических проб¹ и опубликованных величин R_f мы нашли у больных шизофренией триптамины (кроме серотонина), оксииндольные соединения, скатол и другие производные индола и неизвестные вещества, которые реагируют преимущественно с реактивом Ehrlich. Все эти вещества отличались от тех, которые обнаруживались у контрольных лиц.

Для исследования различных веществ и их токсичности хромогенная часть мочи больных шизофренией, невротиков и клинически здоровых лиц подвергалась хроматографическому фракционированию. Хромогенная часть готовилась следующим образом. 100 мл утренней мочи слабо подкисляли, а затем обрабатывали 1,2 г активированного угля.

¹ Были использованы следующие реактивы (5): *p*-диметил-аминобензальдегид (реактив Эрлиха); диазотированный *p*-нитроанилин (реактив Паули); реактив Термейлена; диазотированная 4-нитро-2-хлор-1-диазонафталинсульфокислота.

Уголь отфильтровывали и экстрагировали при температуре водяной бани вместе с 100 мл раствора (75% воды, 10% бутанола, 5% метанола и 10% аммиака). Экстракт, содержащий пигментированные части мочи, хроматографировался на стеклянной колонке размером 0,5×60 см, наполненной ватманской бумагой № 1. Собирались фракции по 2 мл.

Бумажная лента хроматограммы двигалась в бутанол-соляной кислоте, поглощая 0,05 мл на каждые 2 мл фракции. Для определения места пятен применялись реагенты Ehrlich и НХД. Фракции первой, второй, четвертой и шестой проб мочи больных шизофренией при проявлении реактивом Ehrlich давали пятна с R_f 0,14, 0,22, 0,50, 0,90 и 0,94, которых не было у здоровых лиц и у невротиков. Других веществ, напротив, не было в пробах лиц клинически здоровых, но они имелись как в пробах больных шизофренией, так и невротиков, особенно в состоянии тревоги. При обработке реактивом Ehrlich эти вещества имели следующее R_f : 0,30, 0,40, 0,45, 0,48, 0,52, 0,60, 0,79, 0,83 и 0,98. Необходимо пояснить, что для данного экстракта некоторые пятна с определенным R_f , имевшиеся в первых фракциях, исчезали и вновь появлялись с тем же R_f в последующих фракциях. Предполагается, что это были различные вещества с одним и тем же R_f .

Было проведено изучение токсичности мочи лиц, страдающих шизофренией, и здоровых людей. До хроматографического фракционирования каждые 10—30 мл бутанол-метанол-аммиачного экстракта выпаривались в вакууме досуха и растворялись в 1 мл стерилизованной воды. Водные растворы, содержащие хромогенную фракцию, вводились внутрибрюшинно мышам. Фракция, полученная из мочи больных шизофренией, вызывала беспокойство, атаксию и гипотонию и неизменно приводила к смерти животного. Фракция же, полученная из мочи здоровых людей, приводила лишь к временному беспокойству, за которым следовал короткий и преходящий период прострации: примерно через час животное возвращалось к норме.

Другое испытание токсичности было произведено на бутанол-метанол-аммиачном экстракте после хроматографии на колонке и разделения фракций по 2 мл. Каждая фракция выпаривалась в вакууме досуха, а остаток растворялся в 1 мл стерильной воды. Водные растворы вводились внутрибрюшинно мышам. Токсические явления, вы-

зываемые каж-
пятна и количе-
Как правил-
таком порядке
дочки, атаксия
со смертельными
чаще наблюдал
мочи лиц, боли
сходство некото
ексионном раст
ществ, которые
дятся вещества
0,30, 0,36 и 0,4
(фиолетовые),
исследования п

Заключен
что в хромоген
содержатся особ
химическое опр
тельно, так как
личины R_f .

Таким образ
жены не только
с разной степен
ротонина), окси
ной структуры,
тив Эрлиха. При
определенно ток

ЛИТЕРАТУРА

1. Buscaino V.
1955, 10, 547—5
2. Kemali D., В
3. II, 209—214.
4. Kemali D. а. В
5. 471—474.
6. Kemali D. а. R
7. 1957, 12, 103—1
8. Kemali D. а. R

зываемые каждой фракцией, сравнивались не только с R_f пятна и количеством данного вещества, но и с цветом.

Как правило, симптомы следовали друг за другом в таком порядке: беспокойство, усиленное почесывание мордочки, атаксия, мышечная гипотония с одышкой и часто со смертельным исходом. Токсические явления и гибель чаще наблюдались в тех случаях, когда вводились фракции мочи лиц, больных шизофренией. Весьма возможно, что сходство некоторых эффектов зависело от наличия в инъекционном растворе солей аммония. Однако среди тех веществ, которые показали наибольшую токсичность, находятся вещества, дающие с реактивом Ehrlich пятна с R_f 0,30, 0,36 и 0,45 (желтые), 0,73 (коричневое), 0,76 и 0,80 (фиолетовые), 0,92 (синее) и 0,98 (красное). Дальнейшие исследования продолжаются.

Заключение. Методом хроматографии доказано, что в хромогенной фракции мочи больных шизофренией содержатся особые вещества индольного ряда. Точное химическое определение этих веществ крайне затруднительно, так как ряд соединений может иметь близкие величины R_f .

Таким образом, в моче больных шизофренией обнаружены не только различные известные производные индолов с разной степенью токсичности — триптамины (кроме серотонина), оксииндолы и индолы, но и вещества неизвестной структуры, дающие положительную реакцию на реактив Эрлиха. При введении мышам эти вещества оказались определенно токсичными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Buscaino V. M., Kemali D. a. Bagnulo R. Acta neurol., 1955, 10, 547—561.
2. Kemali D., Buscaino V. M. a. Balbi R. Acta neurol., 1956, II, 209—214.
3. Kemali D. a. Buscaino V. M. Acta neurol., 1957, 12, 1179—1182.
4. Kemali D. a. Mastrogiovanni P. D. Acta neurol., 1957, 12, 471—474.
5. Kemali D. a. Romano G. Acta neurol., 1956, II, 959—964.
6. Kemali D., Romano G. a. Buscaino V. M. Acta neurol., 1957, 12, 103—115.
7. Kemali D. a. Romano G. Acta neurol., 1957, 12, 764.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

I. МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

*Robert G. Heath, Byron E. Leach, Sten
Martens, Matthew Cohen, Charles A. Feigley*

Сенсационное сообщение, которое сделал R. Heath, обнаруживший в крови больных шизофренией химическое вещество «тараксеин», которое, как сообщалось, вызывает у здоровых людей симптомы, сходные с симптомами шизофрении, побудило к дальнейшим экспериментальным изысканиям в этой области. О результатах этих исследований и говорится в настоящей статье.

Введение и предпосылки. В данном сообщении подводятся итоги работ с тараксеином, веществом, которое было получено из сыворотки крови больных шизофренией. Наш процесс изолирования тараксеина (7) сложен и представляет собой модификацию той методики, которую применяли Heath и Leach (8) для изоляции церулоплазмина. Материал с трудом поддается исследованию, и мы в настоящее время пытаемся усовершенствовать свой метод так, чтобы результаты его были достаточно надежны. Тараксеин крайне нестойк, а у нас до сих пор нет способа сохранить его активность. Вследствие трудности изолировать его в чистом виде, результаты наших усилий точно определить его природу все еще невелики, да и ценность их сомнительна. Бесспорно, однако, что тараксеин

относится к белкам и имеет макромолекулярное строение. Особенности его действия на животных и людях нами хорошо изучены. Так как выделить тараксеин удавалось только из сыворотки крови больных шизофренией и ни разу не удалось обнаружить ■ сыворотке крови здоровых людей, то мы полагаем, что он представляет собой особое вещество, встречающееся только в сыворотке крови больных шизофренией. Были предприняты попытки выяснить механизм, с помощью которого тараксеин вызывает у людей, не страдающих психозами, психотические симптомы. На основании некоторых наблюдений мы пришли к предварительному мнению, что это вещество, вероятно, включается в окисление катехоламинов, вследствие чего образуется токсическое вещество, которое нарушает физиологические функции головного мозга и вызывает психотические симптомы (5).

Наше изучение этой системы окислительных энзимов началось на основе прежних работ над отношением между физиологией головного мозга и поведением (3, 4). Толчком послужило наблюдение, согласно которому стимуляция области перегородки (septal region) (12), вызывавшая у больных шизофренией патологическое изменение картины электроэнцефалограммы, влияла также на скорость, с которой *in vitro* эпинефрин окисляется сывороткой крови. Еще ранее мы отметили (10, 11), что сыворотка больных шизофренией, особенно при острой форме, окисляет эпинефрин быстрее, чем сыворотка крови здоровых людей. Мы приписали это явление наличию повышенного содержания церулоплазмينا, что впоследствии подтвердил Akerfeldt (1), который вместо эпинефрина использовал в качестве субстрата N-N-диметилпарафенилендиамин. Экстрагируя церулоплазмин из сыворотки крови здоровых людей и больных шизофренией, мы нашли, что на некоторых стадиях процесса различия менее значительны. После внутривенного введения обезьянам с субкортикально вживленными электродами одной из глобулиновых фракций из сыворотки больных наблюдались изменения в электроактивности лимбической системы. Регистрируемые отклонения были сходны с теми, которые оказались специфичными для этих же отделов у больных шизофренией. Этим физиологическим изменениям у животных сопутствовали такие изменения в поведении, которые напоминали поведение больных шизофренией.

Введение этой глобулиновой фракции добровольцам из числа заключенных в тюрьме штата Луизиана вызывало у них симптомы, типичные для эндогенной шизофрении. Эта процедура была повторена и в ряде других случаев (7, 8). Клинические испытания подвергались разносторонней проверке, и некоторые из них мы вкратце изложим.

КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Мы вводили тараксеин 26 добровольцам, четверо из которых находились в состоянии ремиссии после перенесенного приступа шизофрении. В каждом отдельном случае тараксеин испытывался предварительно на обезьянах, и обнаруживалась его активность. У четверых из всех 26 лиц эта активность, в отношении развития клинических симптомов, оказалось ниже порога, а у остальных 22 симптомы были ясно выражены. Из этих 22 лиц 15 были заключенные тюрьмы в Луизиане, трое — больные шизофренией в состоянии ремиссии, а четверо остальных — люди, не страдавшие никакими психозами и не заключенные. Из последних были отобраны для испытания лишь те, в семьях которых также не оказалось психических заболеваний. Для каждого испытания бралась доза тараксеина, экстрагированная из 400 мл сыворотки крови больных шизофренией. Общий объем раствора колебался между 1,5 и 5 мл. Препарат быстро вводился внутривенно. Для контроля и предупреждения эффектов внушения все эксперименты производились по двойному слепому методу с применением ряда различных контрольных веществ. В число контрольных препаратов входили: фракция, извлеченная аналогичным образом из сыворотки крови здоровых людей, т. е. тем же способом, каким тараксеин экстрагировался из сыворотки крови больных шизофренией, а также церулоплазмин, физиологический раствор и амитал-натрий. Ни разу ни у одного испытуемого не появлялись психотические симптомы от введения других веществ, кроме тараксеина.

В этой серии опытов клинический эффект был также характерным, как и ранее (7, 8). У всех испытуемых развивались симптомы, свойственные шизофрении. Неизменно появлялись первичные или основные симптомы: затрудненность мышления, исчезновение мыслей, аутизм и явления деперсонализации. Испытуемые были растеряны, их

контакт с окружающим миром был нарушен, взгляд казался бессмысленным, а выражение лица утратило прежнюю живость. Эти основные симптомы появлялись первыми, были наиболее стойкими и развивались даже в тех случаях, когда тараксеин, будучи применен на животных, оказывал на них минимальное действие. Наряду с этим у испытуемых наблюдались и все классические вторичные симптомы: кататонический ступор и возбуждение, гебефрения, идеи отношения, преследования и величия и слуховые галлюцинации. Ни у кого из этой группы не было ни зрительных галлюцинаций, ни сдвигов со стороны автономной системы, столь характерных для реакции на LSD-25. Несмотря на то, что у наших добровольцев-испытуемых преобладали симптомы той или иной классической формы шизофрении (кататоническая, гебефренная, параноидная), невозможно было точно предвидеть, какие именно вторичные симптомы разовьются у каждого из них.

Реакции четырех больных шизофренией, находившихся в состоянии ремиссии, несколько отличались от таковых у здоровых людей. Трое из них проявили большую чувствительность к препарату, чем здоровые (их реакции на тараксеин были более отчетливы), но у четвертого чувствительность была выражена меньше и тараксеин не оказал на него никакого заметного действия. В одной из своих предыдущих работ (8) мы отметили, что больные шизофренией, находившиеся в состоянии ремиссии, как будто были более восприимчивыми к тараксеину, чем психически здоровые люди, но в свете данного опыта это мнение следует, по-видимому, пересмотреть.

Психические переживания одного из добровольцев-испытуемых, сведущего в области психиатрии и в психоанализе, были затем обстоятельно изложены (12) и оказались весьма близкими к тем, которые описываются больными, страдающими эндогенной шизофренией.

Значение фактора времени. Так как испытания действия тараксеина есть процесс длительный и сложный, мы задались вопросом, действительно ли тараксеин как таковой имеется в сыворотке крови больных шизофренией и не подвергается ли в этом процессе активации какое-то другое вещество. Сообщалось, что обычное переливание крови больными шизофренией не вызывает изменений в поведении. Возник также вопрос, не является ли необходимым условием появления симптомов быстрая инъек-

ция сыворотки крови больных шизофренией, в результате чего повышается уровень тараксеина в крови. В соответствии с этим мы в течение 4 минут ввели каждому из четырех здоровых добровольцев по 400 мл плазмы крови больных шизофренией; такое же количество плазмы крови здоровых людей было введено двум другим добровольцам из заключенных. У двоих из этих шестерых испытуемых возникли небольшие расстройства соматического характера. У всех испытуемых, которым была введена плазма крови больных шизофренией, через 15—45 минут появились слабые симптомы, характерные для шизофрении. Реакции не были отчетливо выражены, но у всех наблюдались ослабление мимики, симптомы деперсонализации, нарушения мышления и «отсутствия мыслей», а также (в незначительной степени) характерные изменения моторики. Реакции эти, несмотря на их недостаточную интенсивность и слабую выраженность вторичных симптомов, были все же достаточно определенными. У обоих испытуемых при вливании плазмы здоровых людей никаких психических отклонений не наблюдалось.

Выводы. При сопоставлении этих фактов с результатами применения фракционированного тараксеина следует учитывать ряд обстоятельств. Даже при исключительно быстром переливании затраченное время было все же гораздо большим, чем при инъекции тараксеина. Представляется поэтому вероятным, что концентрация его в крови оказывается при этом значительно слабее. Когда в одном случае обезьяне был медленно введен заведомо активный тараксеин (на что было затрачено столько же времени, как на вышеуказанные переливания), это не дало ни клинического, ни электроэнцефалографического эффекта, характерного для быстрой инъекции. Ясно, что многоступенчатость применения тараксеина связана с некоторой потерей активного вещества. Нужно думать, что быстрая инъекция небольшого количества тараксеина дает более выраженную клиническую реакцию, чем вливание плазмы. Эксперименты говорят о том, что экстрагированное нами и названное нами тараксеином вещество имеется в сыворотке в этой именно форме. Принимая, однако, во внимание, что концентрированный тараксеин дает более интенсивную реакцию, мы не можем быть вполне уверены в том, что, изолируя более чистую фракцию, мы тем самым не активируем какое-то другое вещество, являющееся предшественником тараксеина.

СВЯЗЬ ТАР.
СОЕДИНЕНИРяд опыто
зывает ли L
добровольцам
достаточное к
акции и в сам
была исследов
лось ни в оди
вызываемые L
образованиемНекоторые
ное клиническ
минацией тар
сыворотка кро
чение длитель
торазина, а с д
ческое лечение
нах с вживлен
одинаково акти
торазин не ока

ЛИТЕРАТУРА

1. Akerfeldt S.
2. Heath R. G. dies in schizop
3. Heath R. G. relationships, I
4. Heath R. G. disciplinary appr
5. Heath R. G. Feigley C.
6. Heath R. G. dies in mindbr
7. Heath R. G. serum (Presen
8. Heath R. G. gel C. Am. J.

Одно из фир

СВЯЗЬ ТАРАКСЕИНА С ДРУГИМИ ХИМИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

Ряд опытов (12) был поставлен для выяснения, не вызывает ли LSD-25 образования тараксеина. Для этого добровольцам из числа студентов-медиков было введено достаточное количество *d*-LSD-25. До наступления реакции и в самый разгар ее была взята кровь. Сыворотка была исследована на тараксеин. Его, однако, не оказалось ни в одной пробе. Из этого следует заключить, что вызываемые LSD поведенческие реакции не связаны с образованием тараксеина.

Некоторые данные указывают на то, что благоприятное клиническое действие торазина¹ не вызывается элиминацией тараксеина. Была взята кровь и исследована сыворотка крови, с одной стороны, больных, которым в течение длительного времени вводились значительные дозы торазина, а с другой — больных, к которым фармакологическое лечение не применялось. Испытанные на обезьянах с вживленными электродами, оба экстракта оказались одинаково активными. Это и привело нас к выводу, что торазин не оказывает влияния на тараксеин сыворотки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Akerfeldt S. Science, 1957, 125; 117—119.
2. Heath R. G. a. associates. Definition of the septal region. In studies in schizophrenia: a multidisciplinary approach to mindbrain relationships, 1954.
3. Heath R. G. a. associates. Studies in schizophrenia: A multidisciplinary approach to mind-brain relationships, 1954.
4. Heath R. G. Psychosom. Med., 1955, 17; 385—395.
5. Heath R. G., Leach B. E., Ryers L. W., Martens S. a. Feigley C. A. Am. J. Psychiat., 1958, 114; 683—689.
6. Heath R. G., Leach B. E., Martens S. a. Cohen M. Studies in mindbrain relationships, behavioral changes with administration of taraxein, a substance extracted from schizophrenic serum (Presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association, 1956).
7. Heath R. G., Martens S., Leach B. E., Cohen M. a. Angel C. Am. J. Psychiatr., 1957, 114; 14—24.

¹ Одно из фирменных названий хлорпромазина. (Прим. перев.)

8. Heath R. G., Martens S., Leach B. E., Cohen M. a. Feigley C. A. Behavioral changes in non-psychotic volunteers following the administration of taraxein, the substance obtained from the serum of schizophrenic patients. (Presented at the 113th Annual Meeting of the American Psychiatric Association.), 1957.
9. Holmberg C. G. a. Laurell C. B. Acta Chem. Scand., 1948, 2; 550—556.
10. Leach B. E. a. Heath R. G. Arch. Neurol. Psychiatr., 1956, 76; 444—450.
11. Leach B. E., Cohen M., Heath R. G. a. Martens S. Arch. Neurol. Psychiatr., 1956, 76; 635—642.
12. Lief H. I. Arch. Neurol. Psychiatr., 1957, 78, 624—627.

II. ЦЕРУЛОП.

Roger K. M.

В 1957 г. Akerfeldt
 дования крови для
 ния. Метод этот сост
 ляли ароматический
 диамин (ДПФ) и из
 ски, которая появля

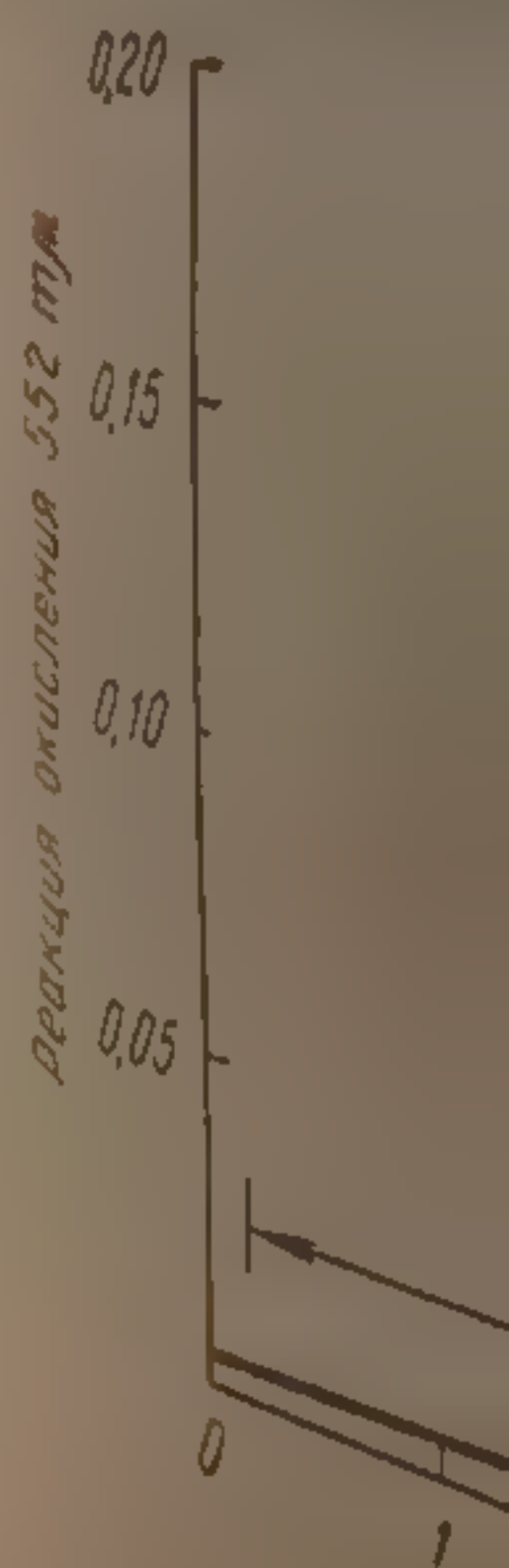


Рис. 1. Приме
 тил

feldt заметил, что в
 нией ДПФ окисляет
 Вурстера быстрее
 наблюд

II. ЦЕРУЛОПЛАЗМИН И ШИЗОФРЕНИЯ

Roger K. McDonald

В 1957 г. Akerfeldt сообщил о простом методе исследования крови для констатации психического заболевания. Метод этот состоял в следующем. К сыворотке добавляли ароматический краситель N-N-диметилпарафенилендиамин (ДПФ) и измеряли интенсивность красной окраски, которая появлялась спустя несколько минут. Акер-

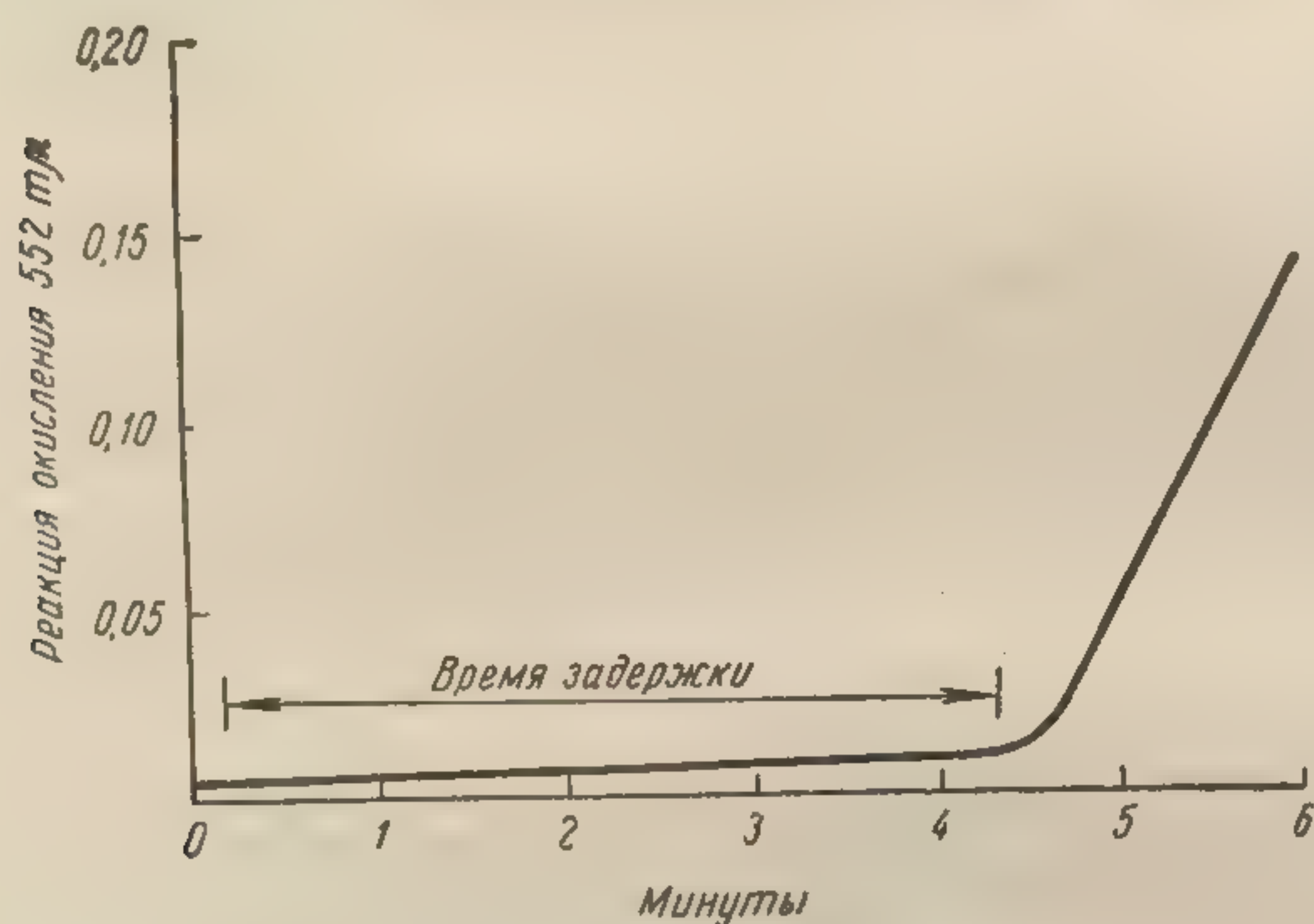


Рис. 1. Пример реакции окисления N-N-диметилпарафенилендиамина.

feldt заметил, что в сыворотке крови больных шизофренией ДПФ окисляется с образованием красного красителя Вурстера быстрее, чем в сыворотке здоровых людей. Это наблюдение побудило автора всесторонне исследовать природу данного окислительного процесса, в результате чего он установил наличие трех факторов указанной реакции. Первым из них является физически растворенный кислород; соответствующими расчетами Akerfeldt пока-

зал, что кислород, необходимый для данной реакции, имеется в количестве, достаточном по крайней мере на 13 минут. Второй фактор — это аскорбиновая кислота, которая вызывает скрытый период, предшествующий линейному ускорению в появлении красителя Вурстера (рис. 1). Аскорбиновая кислота, являющаяся восстановителем, должна быть окислена до того как начнется окисление ДПФ. Оказалось, что не менее чем на 95% этот период задержки обусловлен аскорбиновой кислотой. Помимо того, что при изучении сыворотки крови больных шизофренией периоды задержки были короче, было отмечено, что подъем кривой этого окрашивания в сыворотке крови больных выше, чем в сыворотке крови здоровых, что свидетельствует об ускоренном процессе окисления ДПФ. Темп окисления есть функция третьего фактора — активности церулоплазмينا (см. рис. 1).

Akerfeldt пришел к выводу, что различия в цветной реакции обусловлены низкой концентрацией аскорбиновой кислоты и высокой концентрацией церулоплазмينا в сыворотке больных шизофренией.

Заслуга Akerfeldt состоит в том, что он еще раз указал на важное значение уже ранее открытых отклонений в сыворотке крови при шизофрении и поставил простой опыт, в котором два из этих отклонений служат первичными факторами. О том, что у страдающих шизофренией наблюдается низкая концентрация аскорбиновой кислоты, было сообщено раньше — Monauni в 1937 г. (20) и Nilsson в 1939 г. (21). Церулоплазмин, впервые изолированный и охарактеризованный Holmberg и Laurell (14, 15), является синим α -глобулином, который в норме находится в сыворотке человека в концентрациях порядка 15—30 мг%. Его молекулярный вес около 150 000, а каждая молекула содержит 8 атомов прочно связанной меди.

Вопрос о физиологическом значении церулоплазмينا все еще остается открытым. Хотя и установлено, что в некоторых реакциях *in vitro* церулоплазмин действует как энзим, его энзиматическая роль *in vivo* пока еще не доказана. Scheinberg указал на возможность того, что функция церулоплазмينا состоит в регулировании абсорбции меди из желудочно-кишечного тракта (23). Около 95% всей меди сыворотки сосредоточено в церулоплазмине (за исключением случаев гепатолентикулярной дегенерации). Определение общего количества меди в сыворотке дает до-

статочны точн
плазмينا. Ней
исследовате.т
уровнях меди
Ozek (22) пока
френии следуе
лоплазмине. В
р-фенилендиам
может действо
что церулоплаз
ряда биологиче
налина и аскор
Gibbs (1, 2) со
у 66% наблюда
мина в крови. I
лендиамин вне
аскорбиновой к
Интерес к це
ной диагностиче
окисления сыво
предположение
зировать окисле
и др. при изуче
in vitro адренали
здоровых (18). П
шизофрении ско
в норме. Добавля
наоборот, удаляя
тесную связь ме
ростью окислени
методики, предло
зано, что сыворот
настин в адренали
ривали подтверж
fer и Osmond (13)
логических откл
повышенная выр
лина, являющихся
Было также выс
шение уровня це
вается значитель
тиона эритроцито
по литературным

статочное точное представление о концентрации церулоплазмина. Neilmeier в 1941 г. (10), а затем и другие исследователи (7, 8) сообщили о ненормально высоких уровнях меди в сыворотке больных шизофренией. В 1955 г. Ozek (22) показал, что повышение уровня меди при шизофрении следует приписать высоким концентрациям церулоплазмина. В 1948 г. Holmberg и Laurell (15), используя *p*-фенилендиамин, впервые показали, что церулоплазмин может действовать как оксидаза. Было также установлено, что церулоплазмин служит катализатором при окислении ряда биологически важных соединений, в том числе адреналина и аскорбиновой кислоты. Совсем недавно Abood и Gibbs (1, 2) сообщили, что из 252 больных шизофренией у 66% наблюдалась повышенная активность церулоплазмина в крови. В своих опытах они использовали *p*-фенилендиамин вне всякой зависимости от концентрации аскорбиновой кислоты.

Интерес к церулоплазмину не ограничился его возможной диагностической ценностью в отношении «цветного» окисления сыворотки при шизофрении. Первоначальное предположение о том, что церулоплазмин способен катализировать окисление адреналина (15), подтвердили Leach и др. при изучении относительной скорости окисления *in vitro* адреналина сывороткой больных шизофренией и здоровых (18). В результате проверки оказалось, что при шизофрении скорость окисления почти вдвое выше, чем в норме. Добавляя церулоплазмин к сыворотке крови или, наоборот, удаляя его из нее, эти исследователи показали тесную связь между концентрацией церулоплазмина и скоростью окисления адреналина. Впоследствии с помощью методики, предложенной Leach и соавторами, было показано, что сыворотка больных шизофренией окисляет адреналин в адренолютин (12). В этом открытии авторы усматривали подтверждение гипотезы, которую выдвинули Hoffer и Osmond (13) о том, что одним из основных физиологических отклонений при шизофрении является повышенная выработка окисленных производных адреналина, являющихся или адренохромом, или адренолютином. Было также высказано предположение о том, что повышение уровня церулоплазмина при шизофрении вызывается значительным понижением концентрации глутатиона эритроцитов (GSH-индекс) (19), что наблюдалось, по литературным данным, при этой болезни (11).

В настоящем сообщении приведены результаты исследования больных хронической шизофренией и контрольных здоровых лиц, соответствующего возраста и пола. Так как концентрации аскорбиновой кислоты и церулоплазмينا в плазме предварительно учитывались в пробе Akerfeldt, то попутно эти параметры определялись с помощью кривых цветного окисления. Сводка этих данных представлена в таблице.

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ИЗУЧЕНИЯ
НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ У ТРЕХ ГРУПП
БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ И У КОНТРОЛЬНОЙ

Исследуемые	Число	Проба Akerfeldt		Проба Abood	Аскорбиновая кислота в плазме (мг%)	Медь плазмы (γ%)	Восстановленный глутатион эритроцитов (GSH-индекс)
		период запаздывания	падение	окисление фенилендиамина			
Контроль	26	4,6	0,069	0,109*	0,93	120*	69,6
I. Шизофрения (Национальный институт здравоохранения)	11	4,8	0,059	—	1,21	—	70,4
II. Шизофрения (Институт А)	12	2,7	0,080	0,110	0,55	125	68,1
III. Шизофрения (Институт Б)	10	2,4	0,059	0,103	0,45	119	73,1

* 18 человек.

У больных, находившихся в двух стационарах, средний уровень аскорбиновой кислоты в плазме оказался значительно ниже, чем у лиц контрольных групп, а у больных, госпитализированных в третий стационар, он оказался выше контрольных цифр.

Такое расхождение можно было бы расценить как следствие того, что некоторые больные из третьего стационара находились на диете, богатой аскорбиновой кислотой, и вообще получали более разнообразное питание. В целях установления причин низкого уровня аскорбиновой кисло-

ты больным одного из лечебных учреждений была назначена аскорбиновая кислота. Взятые затем пробы показали, что уровень последней в плазме поднялся до уровня ее у контрольных испытуемых, которым давалась аскорбиновая кислота в тех же количествах. Увеличившиеся периоды задержки окисления ДПФ также отразили возросший уровень аскорбиновой кислоты. Наблюдение не под-

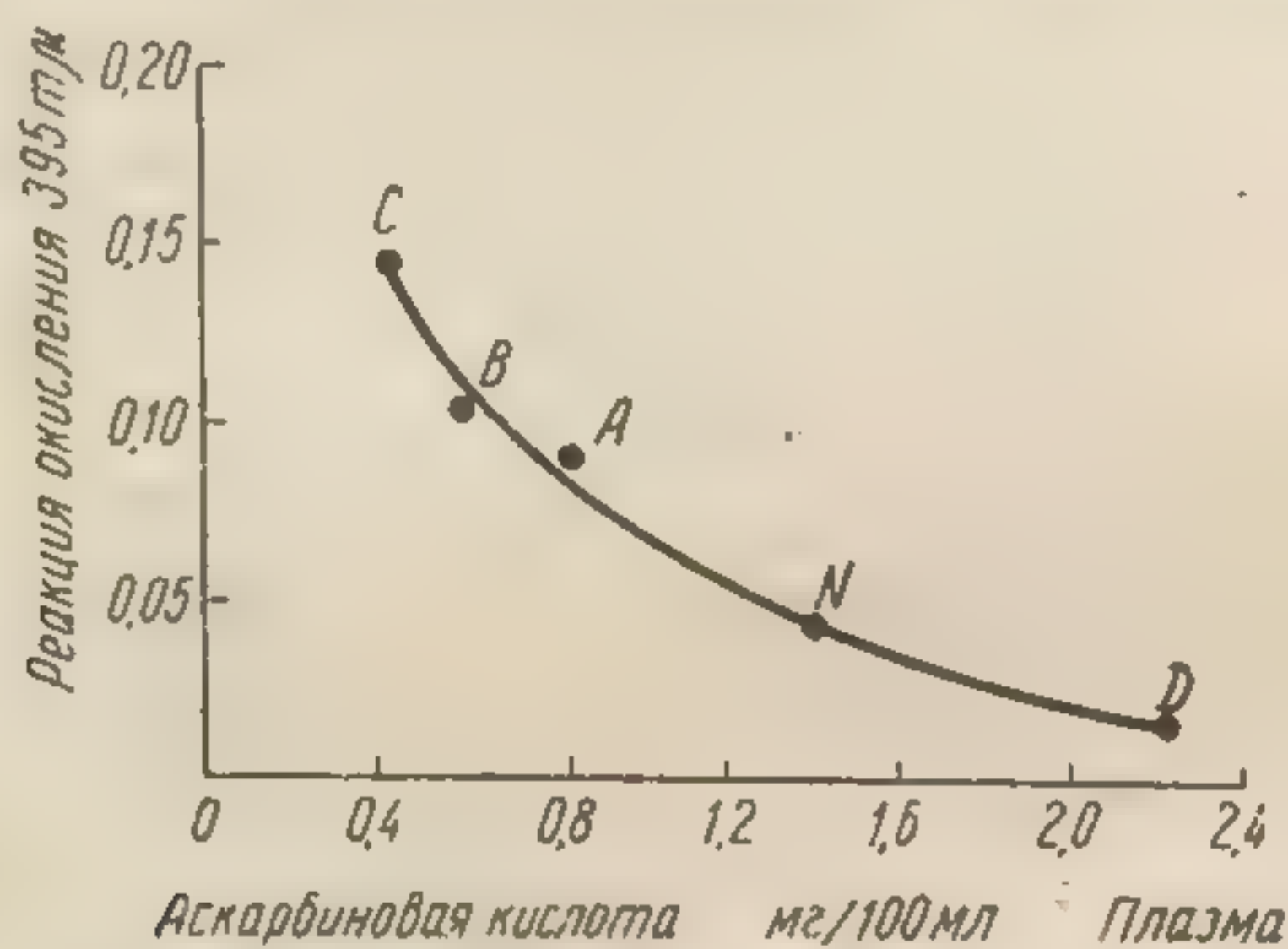


Рис. 2. Зависимость между концентрацией аскорбиновой кислоты плазмы и скоростью окисления адреналина *in vitro*.

A — 5 больных шизофренией до скорбутогенной диеты; B — те же больные после 14 дней скорбутогенной диеты; C — те же больные после 24 дней той же диеты; D — те же больные после 7 дней приема аскорбиновой кислоты; N — 13 здоровых контрольных лиц, державшихся на больничном питании.

твердило утверждения Akerfeldt, будто усиленное назначение аскорбиновой кислоты страдающим шизофренией не вызывает у них подъема уровня ее в сыворотке (4). Ни в одной группе больных не были обнаружены существенные различия от контрольных групп в ходе окисления ДПФ или п-фенилендиамина в плазме. По уровням меди в плазме между обеими группами также значительных расхождений не было. Аналогичные сообщения опубликованы в работе Horwitt и др. (16). Мы сами не смогли установить сколько-нибудь существенной разницы в индексе GSH у больных шизофренией и у здоровых (таблица), равно как и связи между этим индексом, с одной стороны, и концентрацией меди в плазме —

с другой, у людей с разнообразным соматическим состоянием, у здоровых, у больных шизофренией, у беременных женщин и у больных гепато-лентиккулярной дегенерацией, при которой уровни церулоплазмина в плазме крайне низки. Что же касается степени окисления адреналина плазмы *in vitro*, то мы нашли, что у больных шизофренией они значительно больше, чем у здоровых. Эту разницу можно было объяснить на основе данных о содержании аскорбиновой кислоты, поскольку сравнение этих двух переменных для комбинированных групп показало высокую отрицательную корреляцию ($r = -0,85$).

Для более точного определения соотношения между концентрацией аскорбиновой кислоты в плазме и скоростью окисления адреналина плазмой *in vitro* 5 больных шизофренией были переведены на 24 дня на скорбутогенную диету. На 14-й и 24-й день были проверены уровень аскорбиновой кислоты и скорость окисления адреналина. Затем эти больные были переведены на нормальное питание, которое в течение одной недели дополнялось 1 г аскорбиновой кислоты в день, после чего вышеуказанные параметры были вновь измерены. Этот опыт показал, что между концентрацией аскорбиновой кислоты в плазме и ходом окисления адреналина существует обратная зависимость (рис. 2).

Angel с сотрудниками (6) также отметил, что аскорбиновая кислота тормозит окисление адреналина плазмой *in vitro* и что усиленная дача аскорбиновой кислоты как у страдающих шизофренией, так и у здоровых заметно снижает скорость окисления.

З а к л ю ч е н и е. Хотя в настоящее время и нет единого мнения относительно значения повышенного содержания церулоплазмина при шизофрении, почти все согласны с тем, что определение церулоплазмина плазмы не имеет диагностической ценности в психиатрии. Об этом свидетельствуют два обстоятельства.

Во-первых, противоречивость данных разных исследований относительно повышения содержания церулоплазмина указывает на необходимость более критической оценки лабораторных методов и таких биологических переменных, как диета, общее состояние здоровья, степень физической активности, возраст, пол.

Во-вторых, повышенное содержание церулоплазмина в сыворотке крови встречается при самых разнообразных

состояниях, в
новообразован
зах, болезни
анемии и ин
исследователи
шизофрении. У
тать специфич
изучать как п
шизофрении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abood L. G. Conference, 19
2. Abood L. G. chiatr., 1957, 7
3. Adelstein S. 1956, 255; 105-
4. Akerfeldt S.
5. Akerfeldt S.
6. Angel C., L. Heath R. G.
7. Bischoff A.
8. Brenner W.
9. Gubler C. wright G. E. 1208—1216.
10. Heilmeyer I. Eisen als körp
11. Krankheitsgesc
12. Henneman tathione a Syn
13. Hoffer A. a. 437—438.
14. Hoffer A. a. 448—452.
15. Holmberg C. 2; 550—556.
16. Holmberg C. 5; 476—480.
17. Horwitt M. a. Halfron
18. Lahey M. E., be M. M. J. C.
19. Leach B. E., Neurol. Psychi

состояниях, в том числе при инфекционных заболеваниях, новообразованиях, болезнях печени, беременности, лейкозах, болезни Hodgkin, гемохроматозе, некоторых видах анемии и инфаркте миокарда (2, 3, 9, 17). Поэтому все исследователи, изучавшие проблему церулоплазмина при шизофрении, указывают, что это отношение нельзя считать специфическим. Необходимо еще более тщательно изучать как проблему церулоплазмина, так и проблему шизофрении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abood L. G. Blood Tests in Mental Illness. Annual Scientific Conference, 1957.
2. Abood L. G., Gibbs F. A. a. Gibbs E. Arch. Neurol. Psychiatr., 1957, 77; 643—645.
3. Adelstein S. J., Coombs T. L. a. Vallee B. L. N. E. J. Med., 1956, 255; 105—109.
4. Akerfeldt S. Blood Tests in Mental Illness, 1957.
5. Akerfeldt S. Science, 1957, 125, 117—119.
6. Angel C., Leach B. E., Martens S., Cohen M. a. Heath R. G. Arch. Neurol. Psychiatr., 1957, 78; 500—504.
7. Bischoff A. Monat. für Psych. Neur., 1952, 124; 211—222.
8. Brenner W. a. Breier A. Z. Kinderheilk, 1949, 66; 620—626.
9. Gubler C. J., Brown H., Markowitz H., Cartwright G. E. a. Wintrobe M. M. J. Clin. Invest., 1957, 36; 1208—1216.
10. Heilmeyer L., Keiderling W. a. Struwe G. Kupfer und Eisen als körpereigene Wirkstoffe und ihre Bedeutung beim Krankheitsgeschehen, 1941.
11. Henneman D. H., Altschule M. D. a. Goncz R. M. Glutathione a Symposium, 1954.
12. Hoffer A. a. Kenyon M. Arch. Neurol. Psychiatr., 1957, 77; 437—438.
13. Hoffer A. a. Osmond H. J. Nerv. Ment. Dis., 1955, 122; 448—452.
14. Holmberg C. G. a. Laurell C. B. Acta Chem. Scand., 1948, 2; 550—556.
15. Holmberg C. G. a. Laurell C. B. Acta. Chem. Scand., 1951, 5; 476—480.
16. Horwitt M. K., Meyer B. J., Meyer A. C., Harvey C. C. a. Hafiron D. Arch. Neurol. Psychiatr., 1957, 78; 275—282.
17. Lahey M. E., Gubler C. J., Cartwright G. E. a. Wintrobe M. M. J. Clin. Invest., 1953, 32; 329—339.
18. Leach B. E., Cohen M., Heath R. G. a. Martens S. Arch. Neurol. Psychiatr., 1956, 76; 635—642.

19. Martens S., Leach B. E., Heath R. G. a. Cohen M. Arch. Neurol. Psychiatr., 1956, 76; 630—634.
20. Monauni Y. Klin. Wschr., 1937, 16; 1036.
21. Nilsson P. Nord. Med., 1939, I; 600—603.
22. Ozek M. Kongress der Gesellschaft deutscher Neurologen und Psychiatr., 1955.
23. Scheinberg I. H. a. Morell A. G. J. Clin. Invest., 1957, 36; 1193—1201.

III. ВЛ
Л
Л
К

Charles

За послед
тельствующи
стемами и по
медицине хор
и состояние т
ные и обмен
эксперименты
изменения мо
ными» реакци
шения (4) у
плазме уровн
поставленных
шение», возни
в частности яз
изменения хар
которые виды
метическими с
эффекта. Таки
вызываться из
обычные хими
Благодаря
носителюму
некоторых фор
химических ко
ло новый стим
лых расстройст

III. ВЛИЯНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ ПСИХИЧЕСКИ БОЛЬНЫХ И ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ НА ПОВЕДЕНИЕ ОБУЧЕННЫХ КРЫС

Charles A. Winter и Lars Flataker

За последние годы накопилось немало фактов, свидетельствующих о взаимосвязи между биологическими системами и поведенческими реакциями. Психосоматической медицине хорошо известно, что эмоциональные конфликты и состояние тревоги вызывают в организме функциональные и обменные изменения. Тщательно поставленные эксперименты над животными также показали, что такие изменения могут быть вызваны условными «эмоциональными» реакциями. Посредством условной «тревоги» и лишения (4) у обезьян вызывалось заметное повышение в плазме уровня 17-гидрооксикортикостероидов, а у крыс, поставленных в условия конфликта «приближение — лишение», возникали желудочно-кишечные расстройства, в частности язвенные заболевания (8, 9). Общеизвестные изменения характера поведения, которые напоминают некоторые виды психозов и могут быть вызваны психотомиметическими средствами, служат примером обратного эффекта. Таким образом, биохимические изменения могут вызываться изменениями в поведении и, наоборот, необычные химические сдвиги могут влиять на поведение.

Благодаря этим соображениям, а также благодаря относительному успеху атарактических средств в лечении некоторых форм психических расстройств, изучение биохимических коррелятов психических заболеваний получило новый стимул. Причины шизофрении и других тяжелых расстройств в области поведения не выявлены, и ни одна из многочисленных теорий о биохимических отклонениях при шизофрении не получила всеобщего признания. Некоторые из новейших теорий этого рода утверждают:

а) что плазма крови больных психозами токсична для личинок *Xenopus laevis* (1), что оспаривалось Georgi и др. (2); б) что в плазме крови больных шизофренией имеется особый токсичный белок, названный тараксеином (3); в) что в моче больных шизофренией находятся

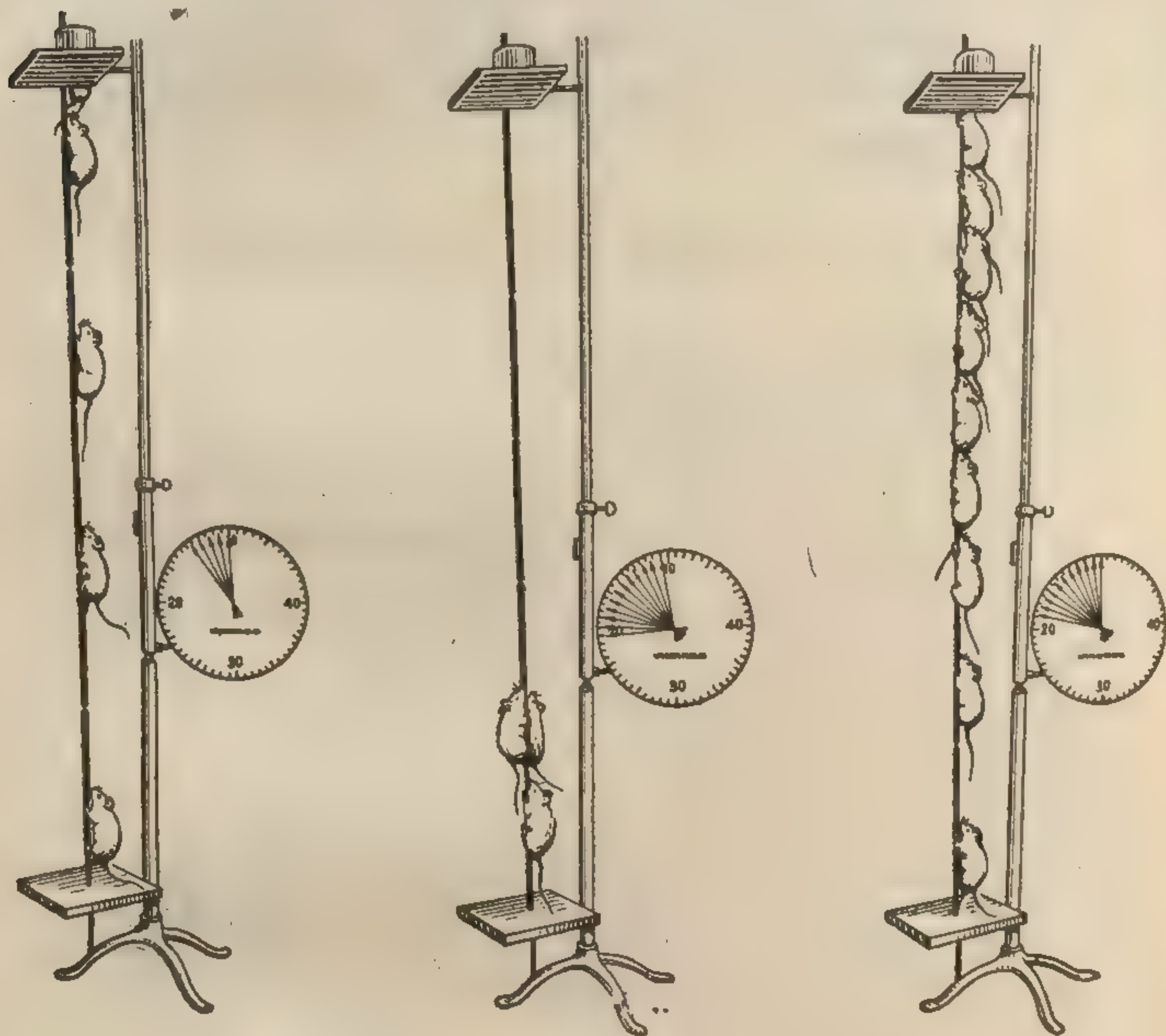


Рис. 1. Стробоскопические снимки натренированных крыс. Слева здоровая крыса взбирается вверх в течение 4 секунд. В центре крыса с интенсивным поражением взобраться не может. Справа при поражении средней интенсивности крыса взбирается, но гораздо медленнее, чем здоровая.

некоторые патологические ароматические метаболиты (5, 6, 7).

Проблема и метод. Мы показали, что обученные крысы нашей лаборатории весьма чувствительны к фармакологическим средствам, воздействующим на центральную нервную систему (10), особенно к LSD (11). Это навело нас на мысль, что, если плазма крови или моча боль-

ных шизофрени-
фактор». то на-
чтобы обнаруж-
крысы быт-
ке к кормушке

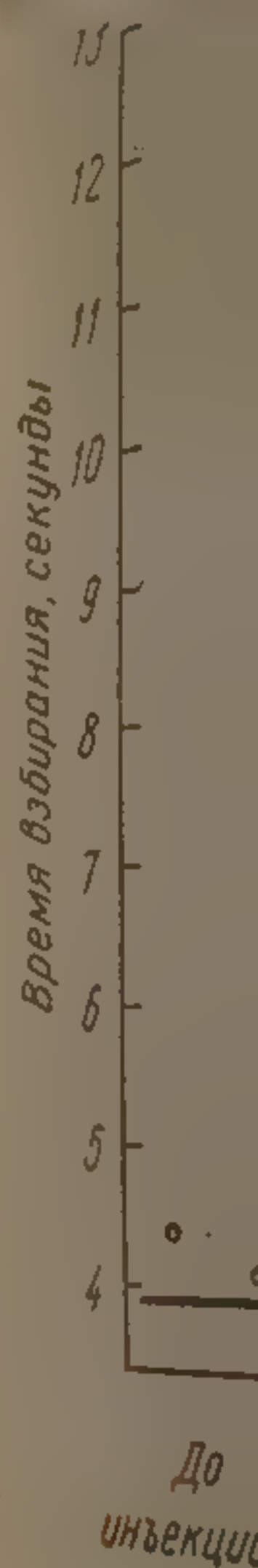


Рис. 2. Крысы после инъекции. Среднее время взбирания (по промежуточным точкам), при многоугольнике после инъекции угольник

Образу действи-
ственные замеча-
ние поведения
особенно же
расстройству
но по площади
в секундах от
времени в мину-
причем нулев

ных шизофренией содержит какой-либо «психотоксический фактор», то наши животные достаточно чувствительны, чтобы обнаружить это.

Крысы были приучены взбираться по отвесной веревке к кормушке, расположенной на высоте 172 см (рис. 1).

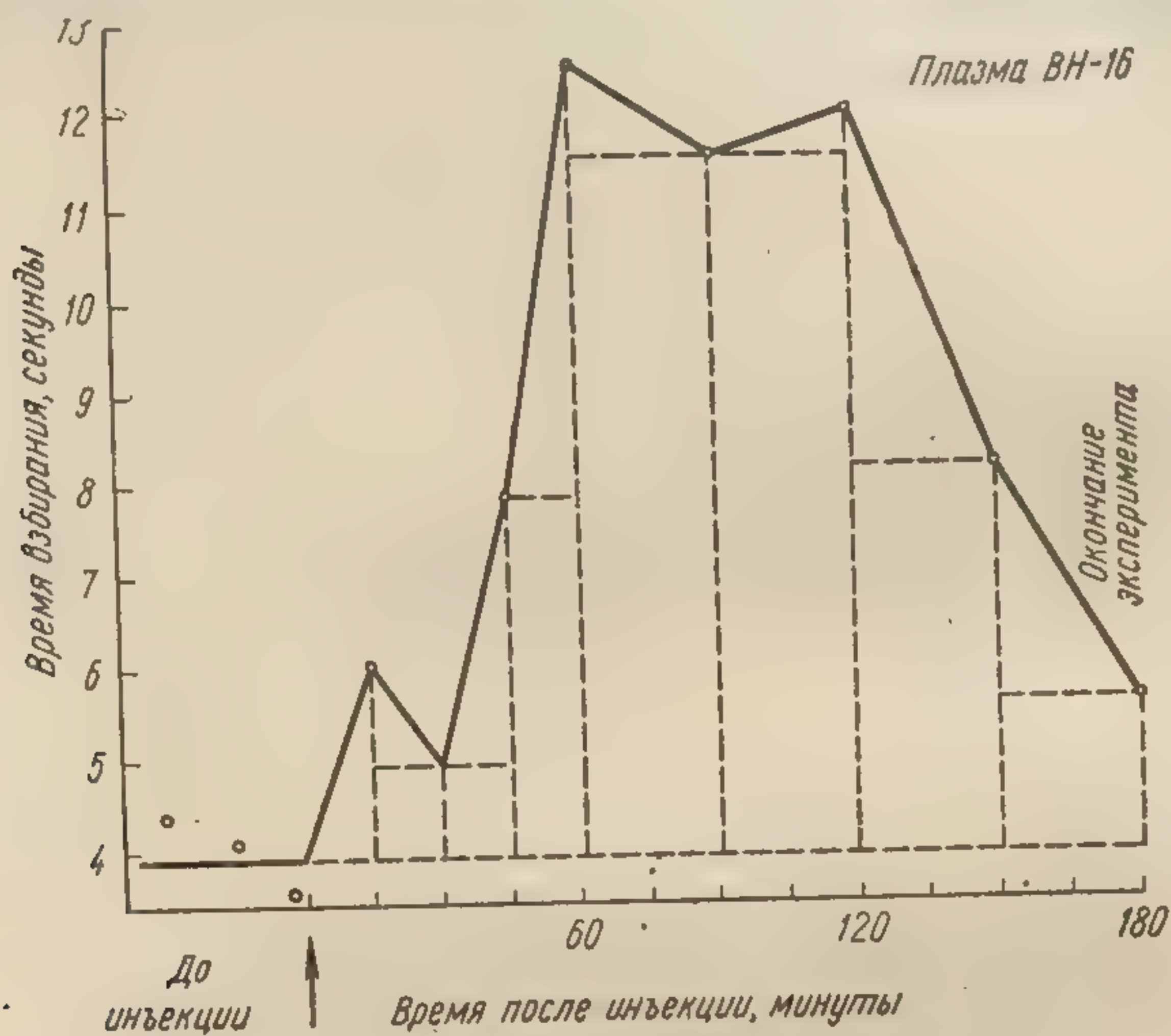


Рис. 2. Кривая времени взбирания вверх крысы после инъекции плазмы крови больного шизофренией. Средний промежуток времени, взятый от трех промежутков до инъекции (показанных тремя точками), принят за основную линию для построения многоугольника, связывающего промежутки времени после инъекции. Площадь многоугольника является суммой площадей прямоугольников и треугольников, обозначенных прерывистыми линиями, и может быть легко вычислена.

Образу действий хорошо обученных животных были свойственны замечательное единообразие и точность. Изменение поведения вызывалось угнетающими средствами, особенно же теми, которые приводят к спутанности или расстройству координации. Измерять эти нарушения можно по площади ограниченной кривой, по ординате которой в секундах отмечается подъем по веревке, а по абсциссе — время в минутах, истекшее с момента инъекции средства, причем нулевой линией считается время влезания до инъ-

екции. Единицу площади под кривой мы называем «минута — секунда». Поэтому, если животное будет взбираться медленнее на 2 секунды и если это двухсекундное замедление будет продолжаться в течение 60 минут, то «задержка во времени влезания» в минутах — секундах будет рав-

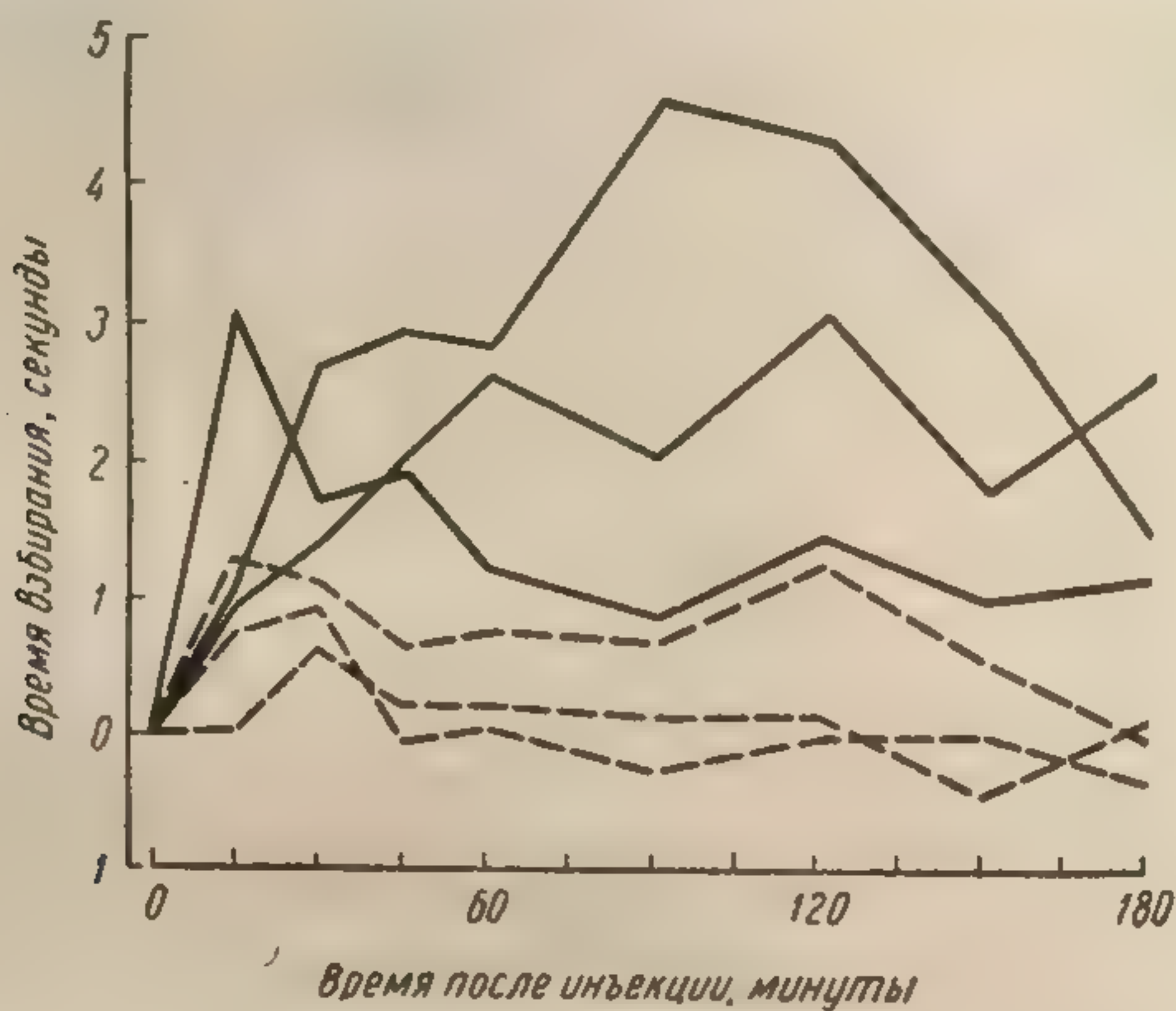


Рис. 3. Кривые подъема крыс после внутрибрюшинной инъекции 1 мл плазмы крови человека. Каждая кривая представляет собой среднюю для 3 крыс. Сплошные линии — пробы от 3 больных; прерывистые — пробы от 3 добровольцев. Пробы были представлены экспериментатору без обозначений и лишь впоследствии были расшифрованы. Сплошная линия — психически больные; пунктирная — здоровые люди.

на 120. Этим способом возможно объективное и количественное измерение упомянутых нарушений в действиях. Типичная кривая времени влезания крысы после инъекции плазмы крови больных шизофренией показана на рис. 2.

Методика эксперимента. Действие внутрибрюшинной инъекции 1 мл гепаринизированной плазмы человека изучалось по следующему методу. Были исследованы пробы крови 162 доноров. В большинстве случаев часть каждой из этих проб вводилась 3 крысам. 47 из этих доноров были здоровы (добровольцы из числа служащих больницы), 35 находились на излечении, но не страдали психозами, а остальные 80 были больные из психиатриче-

ских больных
дало шизоф
ным психоз
психозом и
было устано
веревке ре
первого час

500

400

Минуты - секунды
300
200
100
0

Рис. 4.

а.

жалось до в
более 3 часо
ставлена на
в один и тот
ограниченны
Результ
правило, не в
крыс. Средня
зания) для э
величина пр
если бы ЗВВ
рении в теч
Инъекция
результаты,

ских больниц. Большинство последних (61 человек) страдало шизофренией, остальные — маниакально-депрессивным психозом, алкогольными психозами, слабоумием с психозом и пр. После инъекции над поведением крыс было установлено тщательное наблюдение. Их подъем по веревке регистрировался через каждые 15 минут в течение первого часа, а затем через каждые полчаса, что продол-

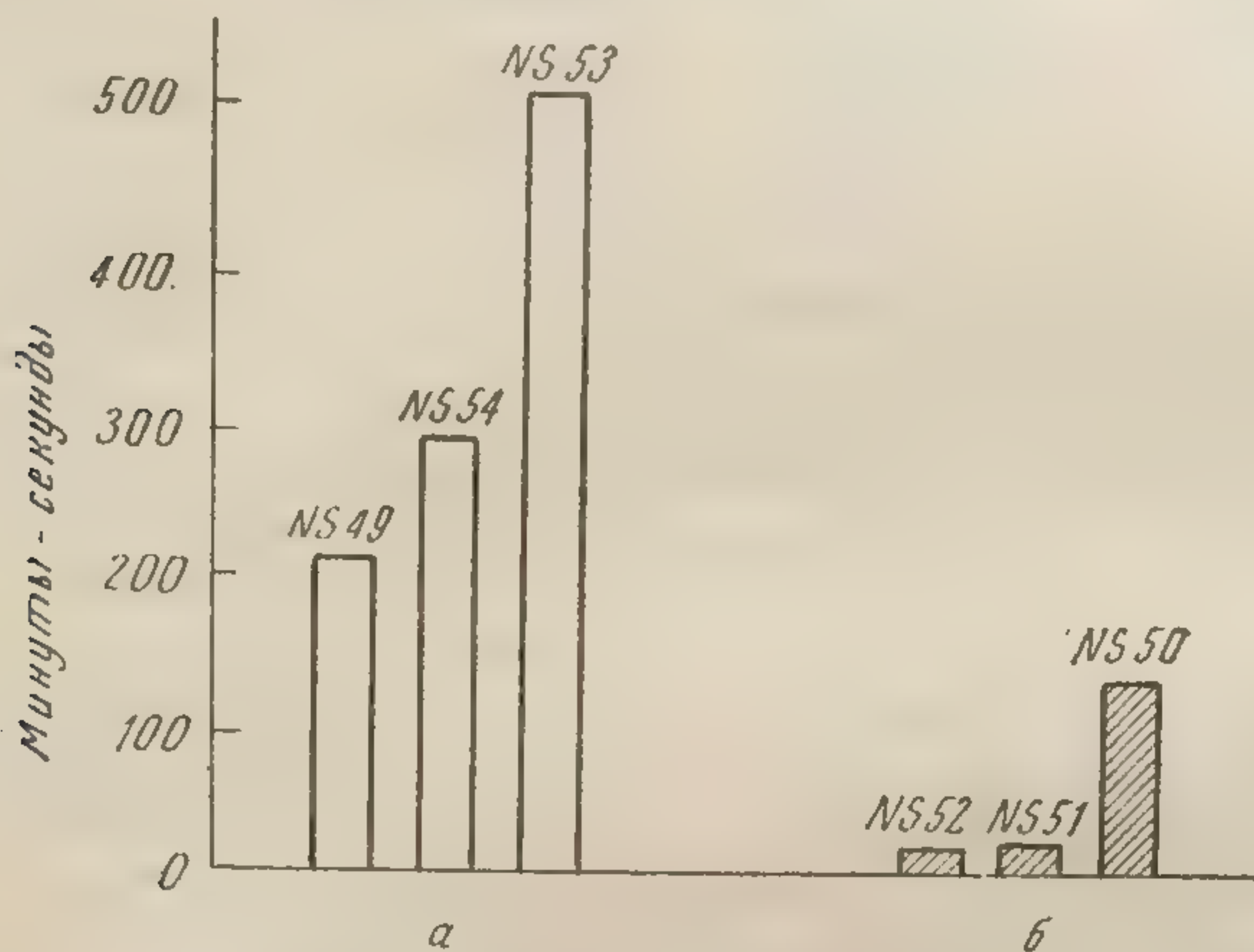


Рис. 4. Площади под кривыми, представленными на рис. 3.

а — психически больные; б — здоровые люди.

жалось до восстановления контрольных значений, но не более 3 часов. Запись одного из таких экспериментов представлена на рис. 3. Эти 6 проб плазмы были исследованы в один и тот же день, а затем расшифрованы. Площади, ограниченные этими кривыми, показаны на рис. 4.

Результаты. Введение крови здоровых людей, как правило, не влияло или почти не влияло на образ действия крыс. Средняя величина ЗВВ (задержка во времени влезания) для этой группы была 96 минут — секунд. Эта величина приближается к той, которая получилась бы, если бы ЗВВ не превышала 0,5 секунды при каждом измерении в течение трехчасового эксперимента.

Инъекция плазмы от соматически больных дала те же результаты, что и инъекция плазмы здоровых людей.

замедленного влезания, ни изменений в поведении, хотя те же дозы, будучи введены внутривбрюшинно, вызывали весьма заметные эффекты.

У 6 больных шизофренией плазма и спинномозговая жидкость были взяты одновременно. Во всех случаях

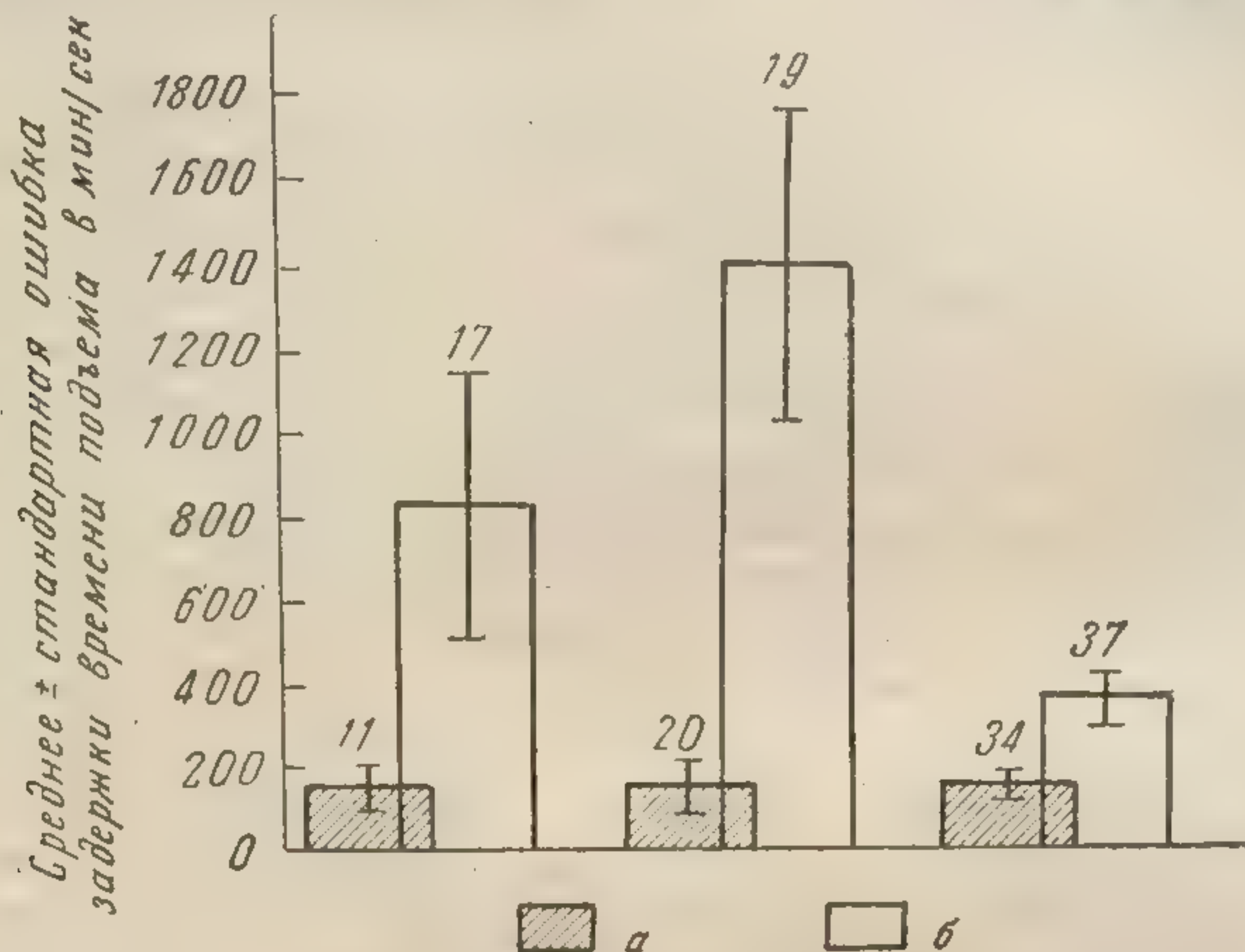


Рис. 5. Средние величины площадей под кривыми времени подъема крыс после внутривбрюшинной инъекции 1 мл плазмы, представленной тремя больницами, сравнительно с контрольными данными. Цифры вверху колонок обозначают число лиц, у которых взяты пробы крови.

а — психически здоровые; б — психически больные.

плазма вызывала бо́льшую ЗВВ, чем спинномозговая жидкость (в дозах 1 мл). Только в одном случае спинномозговая жидкость вызвала бо́льший эффект, чем остальные контрольные пробы. Возможно, что токсичное вещество, если оно имеется в спинномозговой жидкости, находится здесь в значительно меньшей концентрации, чем в плазме крови.

McGeer и его сотрудники (5, 6) указали на наличие патологических ароматических экскреторных продуктов в моче больных шизофренией. Благодаря любезности этих исследователей мы получили возможность испытать экстракты мочи как больных шизофренией, так и здоровых людей в нашей лаборатории на крысах. Экстракты вво-

дились внутрибрюшинно в таких дозах, чтобы каждое животное получило 0,9 мг свободных феноловых соединений. У 27 крыс, которым были введены экстракты из мочи здоровых, ЗВВ оказалась в среднем равна $132 \pm 21,9$ мин/сек, тогда как у 29 крыс после инъекции экстрактов из мочи больных шизофренией ЗВВ составила $881 \pm 32,3$ мин/сек.

Заключение. Как моча, так и плазма крови больных шизофренией содержат вещество или ряд веществ, которые в небольших сравнительно дозах способны влиять на поведение крыс. Возможно, что токсический материал в плазме не тот же самый, что в моче. Судя по некоторым данным, можно предполагать, что активное начало плазмы состоит из крупных молекул, которых нет в моче. Пока еще неизвестно, тождественно ли воздействующее на крыс вещество плазмы открытому Heath и др. тараксеину (3).

Возможно, что активное вещество плазмы есть фермент, образующий токсические продукты, и что действительное токсическое начало представляет собой именно продукт этой ферментатической реакции. Обнаруженные в моче вещества могут появиться в результате этого процесса, но могут оказаться продуктами распада. Таким образом, не подлежит сомнению, что в крови и в моче по крайней мере большинства больных шизофренией содержатся биологически активные вещества, которые отсутствуют почти у всех людей, не страдающих психозами. Являются ли эти вещества причиной заболевания или конечными продуктами обменных расстройств, ему сопутствующих, покажут дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fischer R. Science, 1953, 118; 409—411.
2. Georgi F., Rieder H. P. a. Weber R. Science, 1954, 120, 504—505.
3. Heath R. G., Martens S., Leach B. E., Cohen M. a. Angel C. Am. J. Psychiatr., 1957, 114; 14—24.
4. Mason J. W., Brady J. V. a. Sidman M. Endocrinol., 1957, 60; 741—752.
5. McGeer P. L., McGeer E. C. et Gibson W. C. Science, 1956, 123; 1029—1030.

6. McGeer P. L., 1956, 123; 1078—1079.
7. Riegelhaupt W. L., 1956, 123; 1078—1079.
8. Sawrey W. L., 1956, 123; 1078—1079.
9. Sawrey W. L., 1956, 123; 1078—1079.
10. Winter C. A. a., 1956, 123; 1078—1079.
11. Winter C. A. a., 1956, 123; 1078—1079.

6. McGeer P. L., McGeer E. C. et Boulding J. E. Science, 1956, 123; 1078—1080.
7. Riegelhaupt L. M. J. Nerv. Ment. Dis., 1956, 123; 383—385.
8. Sawrey W. L. a. Weisz J. D. J. Comp. Physiol. Psychol., 1956, 49; 269—270.
9. Sawrey W. L., Conger J. J. a. Turrell E. S. J. Comp. Physiol. Psychol., 1956, 49; 457—461.
10. Winter C. A. a. Flataker L. J. Pharm. Exp. Therap., 1951, 101; 156—162.
11. Winter C. A. a. Flataker L. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1956, 92, 285—289.

е, 1954, 120.
e n M. a. An
ocrinol., 1957.
Science, 1956.

IV. НЕЙРО-ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ПРИ ПСИХОЗАХ

Peter H. Bulle

Уже издавна было известно, что многие фармакологические или химические вещества способны вызывать психические расстройства. Сообщения последнего времени относительно действия некоторых нейро-гуморальных факторов и химически близких к ним веществ на центральную нервную систему побудили исследовать ряд гуморальных аспектов психозов. Hofmann открыл, что LSD-25 вызывает у человека психотические явления, подробное описание которых дал Stoll (14). Amin и его сотрудники (1) обнаружили в головном мозгу близкий к LSD-25 агент, который они определили как серотонин (5-гидрокситриптамиин). Woolley и Shaw (15) высказали мнение, что недостаток серотонина в головном мозгу может вызывать шизофрению.

Goodman и Gilman (11) сообщили, что у некоторых людей эпинефрин вызывал такие психические явления, как страх, тревога, напряженность и беспокойство, т. е. симптомы, характерные для депрессивной фазы маниакально-депрессивного психоза. Наблюдая действие амфетамина и других родственных эпинефрину веществ, эти же исследователи установили, что в терапевтических дозах указанные средства вызывают приподнятое настроение, эйфорию, чувство бодрости и повышают двигательную и речевую активность, тогда как большие дозы приводят к головокружению, вялости, спутанности, дисфории, чувству боязни, усталости или депрессии. И здесь, следовательно, мы видим симптомы, напоминающие проявления маниакально-депрессивного психоза. В наших прежних работах мы указывали на то, что серотонин обладает мощными нейротропными свойствами (6). Будучи введен собаке через внутреннюю сонную артерию, он вызывает переходя-

щую гемиплегическую параличи.
Метод бо-
ство, что серо-
вает изменения
торых зависит
к нему и к дру-
нейротропными

Сущность эт-
каждая весом о-
тал-натрием. Во-
но был введен л-
операционном ст-
стная циркуляци-
подопытного жи-
собаки-реципиент-
первой собаки, п-
артерии был сое-
правой бедренно-
ление у обоих ж-
отдельных маном-
сонными артери-
флекса четырехгл-
путем помещения
ка (дающего имп-
сухожилы и прис-
отделам правой и
лась посредством
лись прикоснове-
к роговой оболоч-
ции у животных и
мощью пентотал-
кой анестезии. Вн-
тал-натрия, при к-
(инсультальной)
регулярный харак-
ства на двигатель-
путем записи инт-
жильного рефлекс-
в левые бедренны-
тонина и других по-
Здесь в смысле

щую гемиплегию. Малые дозы серотонина дают спастические параличи, а большие — вялые.

Метод биологических проб. То обстоятельство, что серотонин, вводимый в различных дозах, вызывает изменения неврологических рефлексов, характер которых зависит от его концентрации, позволяет применить к нему и к другим химическим веществам со сходными нейротропными свойствами метод биологических проб.

Сущность этого метода вкратце такова. Две собаки, каждая весом около 5 кг, были анестезированы¹ пентотал-натрием. Во избежание свертывания крови внутривенно был введен гепарин. Обе собаки были помещены на операционном столе так, чтобы была обеспечена перекрестная циркуляция крови. Кровь внутренней яремной вены подопытного животного вводилась в общую яремную вену собаки-реципиента. Чтобы предотвратить обескровливание первой собаки, проксимальный конец ее левой бедренной артерии был соединен трубкой с проксимальным концом правой бедренной артерии второй собаки. Кровяное давление у обоих животных измерялось посредством двух отдельных манометров, соединенных с их левыми общими сонными артериями. Интенсивность сухожильного рефлекса четырехглавой мышцы количественно измерялась путем помещения автоматического рефлексного молоточка (дающего импульсы каждые 5 секунд) на каждое сухожилие и присоединения пневмографа к дистальным отделам правой и левой конечностей. Запись производилась посредством кимографа. Болевые реакции вызывались прикосновением волоска к наружному краю века или к роговой оболочке. По окончании хирургической операции у животных на протяжении всего эксперимента с помощью пентотал-натрия поддерживалось состояние легкой анестезии. Внутривенно вводилась такая доза пентотал-натрия, при которой сухожильные рефлексы правой (ипсилатеральной) задней ноги имели оптимальный и регулярный характер. Действие фармакологического средства на двигательные центры головного мозга измерялось путем записи интенсивности контралатерального сухожильного рефлекса. Анестезирующее средство вводилось в левые бедренные вены через канюлю. Инъекции серотонина и других подобных ему по психотропным свойствам

¹ Здесь в смысле «занаркотизированы». (Прим перев.)

средств, а также контрольные инъекции физиологического раствора производились в левую внутреннюю сонную артерию через канюлю.

Результаты. В своих прежних работах мы сообщали, что эффекты, вызываемые различными дозами серотонина, представляют собой неравномерную нисходящую частичную депрессию центральной нервной системы (8, 9). Эпинефрин дает сходные эффекты, но в отличие от серотонина вызывает преходящее повышение кровяного давления (10). Для выяснения, могут ли серотонин и эпинефрин вызывать психотические явления, методом биологических проб и по двойному слепому способу было исследовано 52 пробы спинномозговой жидкости, взятые от психически больных и психически здоровых. Исследование показало, что спинномозговая жидкость больных шизофренией содержит более или менее значительное количество вещества с нейротропными свойствами, которое по методу биологических проб нельзя отличить от свойств серотонина (8, 9). Различные степени концентрации этой нейрожидкости служили показателем различных форм шизофренической реакции. Ни одно из этих веществ не было обнаружено в спинномозговой жидкости людей, не болевших шизофренией.

Спинномозговая жидкость больных маниакально-депрессивным психозом маниакального типа содержит небольшие количества вещества, сходного по своим нейротропным свойствам с эпинефрином, а эта же жидкость больных депрессивного типа содержит его в сравнительно больших количествах (10). В спинномозговой жидкости психически здоровых людей не было обнаружено никаких агентов, сходных по своему действию с серотонином или эпинефрином (8, 10). Был сделан вывод, что в патогенезе шизофрении участвует какой-то агент с нейротропными свойствами серотонина, а в патогенезе маниакально-депрессивного психоза — агент со свойствами эпинефрина.

ЭКСПЕРИМЕНТЫ С СЕРОТОНИНОМ, ЭПИНЕФРИНОМ И ИХ АНАЛОГАМИ

Для выяснения механизма воздействия серотонина и эпинефрина на головной мозг был поставлен ряд экспериментов с обоими агентами, а также со сходными с ними по действию LSD-25, амфетамином и мескалином.

Метод был
периментов бы
Для предупре
тщательна или э
вотным была с
(ингибитора м
1 кг живого ве
нений в повед
низида тем же
серотонин или
ства, такие,
вводились кро
стающих дозах
низида.

Результат
симптомы (таб
реакции умень
ские рефлекс
них дозах боле
рологические ре
больших дозах
рологические ре
очень больших
исчезали, а нев
вали. Характер
изменений свид
вещества в зави
сивное угнетен
слоев и кончая
шие корковые
в) подкорковые
вые центры.

Это неравно
нервной систем
торое вызывает
мер, этиловым
ряда.

Имеются, од
макологических
них исследований
ков — с другой.
Первые не
подавляют функ

15 Биохимия пси

Метод был заимствован у Brodie и Shore (2). Для экспериментов были взяты кролики весом от 1½ до 2½ кг. Для предупреждения энзиматического превращения серотонина или эпинефрина, которые предстояло ввести, животным была сделана внутривенная инъекция ипрониазида (ингибитора моноаминоксидазы) из расчета 0,01 мг на 1 кг живого веса. Эта инъекция не вызвала никаких изменений в поведении. Спустя 2 часа после инъекции ипрониазида тем же путем вводился в возрастающих дозах серотонин или эпинефрин. Химически близкие к ним вещества, такие, как LSD-25, амфетамин или мескалин, вводились кроликам также внутривенно и в возрастающих дозах, но без предварительной инъекции ипрониазида.

Результаты. У животных наблюдались следующие симптомы (табл. I): а) при минимальных дозах болевые реакции уменьшались; б) при малых дозах неврологические рефлексy становились повышенными; в) при средних дозах болевые реакции продолжали ослабевать, а неврологические рефлексy становились нормальными; г) при больших дозах болевые реакции частично исчезали, а неврологические рефлексy оказывались угнетенными; д) при очень больших дозах болевые реакции почти совершенно исчезали, а неврологические рефлексy вообще отсутствовали. Характер и последовательность этих рефлекторных изменений свидетельствуют, по-видимому, о том, что эти вещества в зависимости от дозировки вызывают прогрессивное угнетение головного мозга, начиная с высших слоев и кончая низшими, в следующем порядке: а) высшие корковые центры; б) тормозящие корковые центры; в) подкорковые центры; г) спинной мозг; д) мозжечковые центры.

Это неравномерно нисходящее угнетение центральной нервной системы в значительной мере напоминает то, которое вызывается другими ее депрессантами, как, например, этиловым спиртом, и анестетиками алифатического ряда.

Имеются, однако, и важные различия в нейрофармакологических свойствах серотонина, эпинефрина и других исследованных веществ, с одной стороны, и анестетиков — с другой.

Первые не вызывают бессознательного состояния и не подавляют функций одного уровня головного мозга, прежде

Таблица I

Вещество	Величина дозы	Болевой порог (корректный рефлекс на механическое давление)	Изменение неврологических рефлексов	Изменение автономного рефлекса (сердечного)	Прогрессирующая депрессия центров мозга
Серотонин	Минимальная	Незначительное повышение	Без изменений	Без изменений	Высшие корковые
Мескалин LSD-25	»	То же	»	»	То же
Эпинефрин	»	»	»	»	»
Амфетамин Серотонин	»	»	Весьма незначительное повышение	Весьма незначительное усиление	»
Мескалин LSD-25	Малая	»	То же	То же	»
Эпинефрин	»	»	Повышение	Без изменений	Корковые тормозные
Амфетамин Серотонин	»	»	»	»	То же
Мескалин LSD-25	Средняя	»	»	Усиление	»
Эпинефрин	»	Дальнейшее повышение	Близко к норме	Без изменений	»
Амфетамин Серотонин	»	То же	»	»	»
Мескалин LSD-25	Высокая	»	»	Усиление	»
Эпинефрин	»	Дальнейшее повышение	Угнетение	Без изменений	Спинномозговые
Амфетамин	»	То же	»	»	То же

Эпинефрин	»	»	»	Усиление	»
Амфетамин	»	»	»	Угнетение	»
Серотонин	Очень высокая	Дальнейшее повышение	Исчезновение	»	Медуллярные
Мескалин LSD-25	То же	То же	»	»	»
Эпинефрин	»	»	»	»	»
Амфетамин	»	»	»	»	»

чем не окажут воздействия на ниже лежащий уровень. Это объясняется, по-видимому, избирательным угнетением синапсов, чувствительных к серотонину или эпинефрину. Иными словами, одни синапсы головного мозга, вероятно, чувствительны только к серотонину (серотонергичны), другие — только к эпинефрину (адренергичны), третьи же не чувствительны к обоим нейроморонам. В то же время под влиянием общих анестетиков все синапсы, очевидно, утрачивают присущую им импульсопроводящую способность. Способность серотонина и эпинефрина изменять синаптические функции показана Margazzi и его сотрудниками (12, 13).

Серотонин, эпинефрин и им подобные вещества непосредственно воздействуют на автономную нервную систему, чего не наблюдается при введении малых и средних доз анестетиков жирного ряда. Хотя как серотонин, так и эпинефрин могут вызывать нерегулярно-исходящее частичное угнетение центральной нервной системы, вызываемые ими при равных дозах симптомы явно различны (табл. II и III). Серотонин в возрастающих дозах вызывает несколько легко различимых фаз угнетения центральной нервной системы, тогда как при введении эпинефрина основных фаз только две: в первой фазе наблюдается возбуждение, обусловленное угнетением корковых тормозящих центров, а во второй — заметное снижение двигательной активности вследствие угнетения ниже лежащих уровней головного мозга.

Разительное сходство между эффектами серотонина и эпинефрина на головной мозг, вызываемые близкими им веществами в центральной нервной системе человека, а также

Таблица I

Вещество	Величина дозы	Болевой порог (корне- альный рефлекс на механическое давление)	Изменение невроло- гических рефлексов	Изменение автономно- го рефлекса (сердечного)	Прогрессирующая депрессия центров мозга
Серотонин	Минимальная	Незначительное повышение	Без изменений	Без изменений	Высшие корко- вые)
Мескалин	»	То же	» »	» »	То же
LSD-25	»	» »	» »	» »	» »
Эпинефрин	»	» »	Весьма незначи- тельное повыше- ние	Весьма незначи- тельное усиле- ние	» »
Амфетамин	»	» »	То же	То же	» »
Серотонин	Малая	Повышение	Повышение	Без изменений	Корковые тор- мозные
Мескалин	»	»	»	» »	То же
LSD-25	»	»	»	» »	» »
Эпинефрин	»	»	»	Усиление	» »
Амфетамин	»	»	»	»	» »
Серотонин	Средняя	Дальнейшее вышение по-	Близко к норме	Без изменений	Подкорковые
Мескалин	»	То же	» » »	» »	»
LSD-25	»	» »	» » »	» »	»
Эпинефрин	»	» »	» » »	Усиление	»
Амфетамин	»	» »	» » »	»	»
Серотонин	Высокая	Дальнейшее вышение по-	Угнетение	Без изменений	Спинномозго- вые
Мескалин	»	То же	»	» »	То же
LSD-25	»	» »	»	» »	» »

Эпинефрин
Амфетамин
Серотонин

Очень высокая

Дальнейшее
вышение

по-

Исчезновение

Усиление
Угнетение

Медуллярные

Мескалин
LSD-25

То же

То же

»

»

»

»

15*	Эпинефрин	»	»	»	Усиление	»	»
	Амфетамин	»	»	»	»	»	»
	Серотонин	Очень высокая	Дальнейшее	по-	Угнетение		Медуллярные
	Мескалин	То же	вышение		»	»	»
	LSD-25	»	То же	Исчезновение	»	»	»
	Эпинефрин	»	»	»	»	»	»
	Амфетамин	»	»	»	»	»	»

чем не окажут воздействия на ниже лежащий уровень. Это объясняется, по-видимому, избирательным угнетением синапсов, чувствительных к серотонину или эпинефрину. Иными словами, одни синапсы головного мозга, вероятно, чувствительны только к серотонину (серотонергичны), другие — только к эпинефрину (адренергичны), третьи же не чувствительны к обоим нейротормонам. В то же время под влиянием обших анестетиков все синапсы, очевидно, утрачивают присущую им импульсopоводящую способность. Способность серотонина и эпинефрина изменять синаптические функции показана Maggi и его сотрудниками (12, 13).

Серотонин, эпинефрин и им подобные вещества непосредственно воздействуют на автономную нервную систему, чего не наблюдается при введении малых и средних доз анестетиков жирного ряда. Хотя как серотонин, так и эпинефрин могут вызывать нерегулярно-исходящее частичное угнетение центральной нервной системы, вызываемые ими при равных дозах симптомы явно различны (табл. II и III). Серотонин в возрастающих дозах вызывает несколько легко различимых фаз угнетения центральной нервной системы, тогда как при введении эпинефрина основных фаз только две: в первой фазе наблюдается возбуждение, обусловленное угнетением корковых тормозящих центров, а во второй — заметное снижение двигательной активности вследствие угнетения ниже лежащих уровней головного мозга.

Разительное сходство между эффектами серотонина и эпинефрина на головной мозг, изменения, вызываемые близкими им веществами в центральной нервной системе человека, а также

Серотонин	Мескалин LSD-25	Усиление	Угнетение	Исчезновение	по- Дальнейшее вышение То же	Очень высокая То же	Медуллярные
Эпинефрин	Амфетамин	»	»	»	»	»	»
Серотонин	Мескалин	»	»	»	»	»	»
Мескалин	LSD-25	»	»	»	»	»	»
Эпинефрин	Амфетамин	»	»	»	»	»	»

чем не окажут воздействия на нижележащий уровень. Это объясняется, по-видимому, избирательным угнетением синапсов, чувствительных к серотонину или эпинефрину. Иными словами, одни синапсы головного мозга, вероятно, чувствительны только к серотонину (серотонергичны), другие — только к эпинефрину (адренергичны), третьи же не чувствительны к обоим нейrogормонам. В то же время под влиянием общих анестетиков все синапсы, очевидно, утрачивают присущую им импульсопроводящую способность. Способность серотонина и эпинефрина изменять синаптические функции показана Margazzi и его сотрудниками (12, 13).

Серотонин, эпинефрин и им подобные вещества непосредственно воздействуют на автономную нервную систему, чего не наблюдается при введении малых и средних доз анестетиков жирного ряда. Хотя как серотонин, так и эпинефрин могут вызывать нерегулярно-нисходящее частичное угнетение центральной нервной системы, вызываемые ими при равных дозах симптомы явно различны (табл. II и III). Серотонин в возрастающих дозах вызывает несколько легко различимых фаз угнетения центральной нервной системы, тогда как при введении эпинефрина основных фаз только две: в первой фазе наблюдается возбуждение, обусловленное угнетением корковых тормозящих центров, а во второй — заметное снижение двигательной активности вследствие угнетения нижележащих уровней головного мозга.

Разительное сходство между эффектами серотонина и эпинефрина на головной мозг, изменения, вызываемые близкими им веществами в центральной нервной системе человека, а также

Таблица II
ДЕЙСТВИЕ СЕРОТОНИНА НА КРОЛИКОВ (НА ФОНЕ ИПРОНИАЗИДА)

Что изучалось	0,00000001—0,01 μ г	0,01—1 μ г	1—10 000 μ г	10 000 μ г и выше
Общее поведение	Ускорение	Возбуждение	Ускорение и про- страция	Ускорение и про- страция
Ответ на прикосновение и шум	Не изменен	Усилен	---	---
Болевой рефлекс	---	---	---	---
Двигательная актив- ность	---	+++	---	Нет
Неврологические реф- лексы	Не изменен	+++	---	Отсутствует
Рефлекс равновесия «Каталепсия» ¹	Имеется	Имеется	Вялый	Нет
Дыхание	Кратковременная	Нет	Длительная	Длительная
Сердечная деятельность	Нормальное	++	---	---
Глазное яблоко	»	++	---	---
Зрачок	Энофтальм	Экзофтальм	Энофтальм	Энофтальм
Глазная щель	Миоз	Норма	Миоз	Миоз
Зрение	Птоз	Расширена	Птоз	Птоз
	Очевидно нор- мально	Очевидно нор- мально	Очевидно слепнут	Очевидно слепнут
Пиломоторная реакция	Нет	Имеется	Нет	Нет

Условные обозначения: + незначительное повышение; ++ повышение; +++ значительное повышение; — незначительное понижение; -- понижение; --- значительное понижение.
¹ Термином «каталепсия» обозначено состояние, когда животное остается в приданном ему неестествен-
ном положении.

Таблица III
ДЕЙСТВИЕ ЭПИНЕФРИНА НА КРОЛИКОВ (НА ФОНЕ ИПРОНИАЗИДА)

Что изучалось	0,000000000001 μ г	0,00001—10 μ г	10—10 000 μ г
Общее поведение	Возбуждение	Возбуждение (период успокоения)	Прострация
Ответ на прикосновение и шум	Усиление	Усиление	Нет
Болевой рефлекс	---	---	---
Двигательная активность	+++ непостоянно	++ (+)	---
Неврологические рефлекс	++	+	---
Рефлекс равновесия «Каталепсия»	Сохранен	Имеется	Отсутствует
	Нет	Нет	Длительная
Дыхание	+++	+	---
Сердечная деятельность	+++	+	---
Глазное яблоко	Экзофтальм	Экзофтальм	Норма
Зрачок	Расширение	Расширение	»
Глазная щель	Увеличение	Увеличение	»
Зрение	Очевидно нормально	Очевидно нормально	Очевидно слепнут
Пиломоторная реакция	Имеется	Нет	Нет
Тремор	Имеется	Имеется	Нет

Условные обозначения: + незначительное повышение; ++ повышение; +++ значительное повышение; (---) наблюдаемые иногда ответы противоположного характера; — незначительное понижение; -- понижение; --- значительное понижение.

Таблица II
ДЕЙСТВИЕ СЕРОТОНИНА НА КРОЛИКОВ (НА ФОНЕ ИПРОНИАЗИДА)

Что изучалось	0,00000001—0,01 μ г	0,01—1 μ г	1—10 000 μ г	10 000 μ г и выше
Общее поведение	Ускорение	Возбуждение	Ускорение и про- страция	Ускорение и про- страция
Ответ на прикосновение и шум	Не изменен	Усилен	— —	— — —
Болевой рефлекс	—	— —	— —	— — —
Двигательная актив- ность	— —	+ + +	— — —	Нет
Неврологические реф- лексы	Не изменен	+ + +	— — —	Отсутствует
Рефлекс равновесия «Каталепсия» ¹	Имеется	Имеется	Вялый	Нет
Дыхание	Кратковременная	Нет	Длительная	Длительная
Сердечная деятельность	Нормальное	+ +	— —	— — —
Глазное яблоко	»	+ +	— —	— — —
Зрачок	Энофтальм	Экзофтальм	Энофтальм	Энофтальм
Глазная щель	Миоз	Норма	Миоз	Миоз
Зрение	Птоз	Расширена	Птоз	Птоз
	Очевидно нор- мально	Очевидно нор- мально	Очевидно слепнут	Очевидно слепнут
Пиломоторная реакция	Нет	Имеется	Нет	Нет

Условные обозначения: + незначительное повышение; ++ повышение; +++ значительное повышение; — незначительное понижение; — — — понижение; — — — — значительное понижение.

¹ Термином «каталепсия» обозначено состояние, когда животное остается в приданном ему неестествен-
ном положении.

Таблица III
ДЕЙСТВИЕ ЭПИНЕФРИНА НА КРОЛИКОВ (НА ФОНЕ ИПРОНИАЗИДА)

Что изучалось	0,0000000001 μ г	0,00001—10 μ г	10—10 000 μ г
Общее поведение	Возбуждение	Возбуждение (период успокоения)	Прострация
Ответ на прикосновение и шум	Усиление	Усиление	—

повышение; — незначительное понижение; — — — понижение; — — — — значительное понижение.
 1 Термином «каталепсия» обозначено состояние, когда животное остается в приданном ему поостатле-
 ном положении.

Т а б л и ц а III
 ДЕЙСТВИЕ ЭПИНЕФРИНА НА КРОЛИКОВ (НА ФОНЕ ИПРОНИАЗИДА)

Что изучалось	0,000000000001 мкг	0,00001—10 мкг	10—10 000 мкг
Общее поведение	Возбуждение	Возбуждение (период успокоения)	Прострация
Ответ на прикосновение и шум	Усиление	Усиление	Нет
Болевой рефлекс	—	— — —	— — —
Двигательная активность	+++ непостоянно	+ + + (—)	— — —
Неврологические рефлексы	+ +	+ (—)	— — —
Рефлекс равновесия «Каталепсия»	Сохранен Нет	Имеется Нет	Отсутствует Длительная
Дыхание	+ + +	+ (—)	— — —
Сердечная деятельность	+ + +	+ (—)	— — —
Глазное яблоко	Экзофтальм	Экзофтальм	Норма
Зрачок	Расширение	Расширение	»
Глазная щель	Увеличение	Увеличение	»
Зрение	Очевидно нормально	Очевидно нормально	Очевидно слепнут
Пиломоторная реакция	Имеется	Нет	Нет
Тремор	Имеется	Имеется	Нет

Условные обозначения: + незначительное повышение; ++ повышение; +++ значительное
 повышение; (—) наблюдаемые иногда ответы противоположного характера; — незначительное понижение;
 — — — — — понижение; — — — — — значительное понижение.

наличие в спинномозговой жидкости больных шизофренией какого-то агента, подобного серотонину, а в спинномозговой жидкости больных маниакально-депрессивным психозом — вещества, подобного эпинефрину, приводят нас к следующим рабочим гипотезам.

ГИПОТЕЗЫ

1. Шизофрения возникает, по-видимому, в результате внутримозгового освобождения серотонина или подобного ему агента, что в свою очередь обусловлено, быть может, нарушением каких-то химических процессов в головном мозгу или психогенными факторами (5).

а) Нарушение рационального мышления, суждений и т. п. вызывается, очевидно, очень малыми количествами серотонина, действующими угнетающе на высшие центры коры.

б) Возбуждение и галлюцинации вызываются, по-видимому, малыми количествами серотонина, угнетающими ингибиторные центры коры.

в) Катаlepsия обусловлена, вероятно, большими количествами серотонина, частично угнетающими функции коры, подкорки и спинного мозга.

2. Маниакально-депрессивный психоз возникает, по-видимому, в результате внутримозгового освобождения эпинефрина или подобного ему агента, что в свою очередь обусловлено, быть может, нарушением каких-то химических процессов в головном мозгу или психогенными факторами (5).

а) Маниакальная фаза вызывается, очевидно, малыми количествами агента, подобного эпинефрину, угнетающими как высшие, так и тормозные центры коры.

б) Депрессивная фаза вызывается, вероятно, большими количествами агента, подобного эпинефрину, угнетающими как центры коры, так и нижележащие отделы головного мозга.

ЗАМЕЧАНИЕ О ВОЗМОЖНОМ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ МЕЖДУ АТАРАКТИКАМИ И НЕЙРО-ГУМОРАЛЬНЫМИ ФАКТОРАМИ

В пользу указанной концепции центрального действия серотонина и эпинефрина говорят, по-видимому, клинические и лабораторные данные об атарактиках. Современ-

ные транквили-
ровых и эмоцио-
ствия, а в дозах
ных больных пси-
функций коры
что по своему д-
анестетиков, как
известно, оказыв-
центральной нер-
показали, что по-
не только от анес-
мер, седативное д-
резерпина.

Открытие Brod-
ти полностью эли-
а также наши соб-
зин усиливает уг-
гормонов на цент-
вают, видимо, на
атарактиков (т. е.
ствляется путем и-
это воздействие им-
тер. Наблюдения В-
это предположение
действие резерпин-
ством элиминирова-
вающий угнетение
канвающее действи-
щий эффект серото-
нервную систему
затормаживаются д-
В заключение о-
ные соображения о
лее запутанных пр-
чими гипотезами,
новыми факторами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Amin A. H. J. Phys.
2. Brodie B. V. a. 1956—1957, 66; 63.

ные транквилизаторы не оказывают на психически здоровых и эмоционально устойчивых людей никакого действия, а в дозах, достаточных для успокоения возбужденных больных психозами, не нарушают заметным образом функций коры головного мозга. Следует поэтому думать, что по своему действию они отличаются от таких общих анестетиков, как, например, барбитураты, которые, как известно, оказывают седативное действие путем угнетения центральной нервной системы. Клинические наблюдения показали, что по своему действию атарактики отличаются не только от анестетиков, но и друг от друга; так, например, седативное действие хлорпромазина сильнее, чем резерпина.

Открытие Brodie и его сотрудников, что резерпин почти полностью элиминирует серотонин и эпинефрин (4), а также наши собственные данные о том, что хлорпромазин усиливает угнетающее действие обоих этих нейротормонов на центральную нервную систему (6, 7), указывают, видимо, на то, что успокаивающий эффект обоих атарактиков (т. е. хлорпромазина и резерпина) осуществляется путем их воздействия на нейротормоны. Однако это воздействие имеет, очевидно, противоположный характер. Наблюдения Brodie и др., по-видимому, подтверждают это предположение (3). Таким образом, успокаивающее действие резерпина можно было бы объяснить его свойством элиминировать нейро-гуморальный фактор, вызывающий угнетение ингибиторных центров коры, а успокаивающее действие хлорпромазина — тем, что угнетающий эффект серотонина или эпинефрина на центральную нервную систему усиливается им до такой степени, что затормаживаются даже подкорковые центры.

В заключение остается подчеркнуть, что вышеуказанные соображения не являются решением одной из наиболее запутанных проблем медицины, а служат лишь рабочими гипотезами, которые нуждаются в подтверждении новыми факторами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Amin A. H. J. Physiol., 1954, 126; 596—618.
2. Brodie B. B. a. Shore P. A. Ann. New York Acad. Sci., 1956—1957, 66; 631—642.

3. Brodie B. B., Shore P. A. a. Silver S. L. Nature, 1955, 175; 1133—1134.
4. Brodie B. B., Olin J. S., Kuntzman R. O. a. Shore P. A. Science, 1957, 125; 1293—1294.
5. Bulle P. H. Am. J. Med. Sci., 1957, 234; 329—333.
6. Bulle P. H. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1957, 94; 553—556.
7. Bulle P. H. Chlorpromazine modification of epinephrine action upon the central nervous system (личное сообщение).
8. Bulle P. H. a. Konchegul L. 20th Ann. Meeting. Med. Soc. St., 1957.
9. Bulle P. H. a. Konchegul L. J. Clin. Exp. Psychopath., 1957, 18; 287—291.
10. Bulle P. H. a. Konchegul L. Effect of epinephrine and of cerebrospinal fluid samples on the central nervous system.
11. Goodman L. S. a. Gilman A. Pharmacological Basis of Therapeutics, 1955.
12. Marrazzi A. S. et Marrazzi R. N. Science, 1953, 118; 367—370.
13. Marrazzi A. S. et Hart E. R. Science, 1955, 121; 365—367.
14. Stoll W. A. Schweiz. Arch. Neurol. und Psychiat., 1947, 60; 279—323.
15. Woolley D. W. et Shaw E. Science, 1954, 11; 587—588.

У. ДЕЙС
ШИ
СЕТ

Max St

Гипотеза о
роль биохимич
ным исследова
ших биологиче
22, 23), удало
ров, влияющих
вершенствовани
позволила за п
ные и стойкие
упоминания об
вых тканей бо
туре редко.

Первоначал
исследования и
цессе психохи
шлоь отказат
рических учре
эти операции

Поэтому м
гую нервную т
лась изолиров
роэктодермы
ское сходство
показал, что
гликолиза в
коэффициент
состоит, возмо
и в этом она
ментально до
«энергетическ
целиком удо

V. ДЕЙСТВИЕ СЫВОРОТКИ КРОВИ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ НА УСВОЕНИЕ ГЛЮКОЗЫ СЕТЧАТКОЙ ГЛАЗА КРЫС

Max Streifler и W. Kornblueth

Гипотеза о том, что в этиологии шизофрении играют роль биохимические изменения, побудила к многочисленным исследованиям. Большинству исследователей, изучавших биологические жидкости больных (5, 6, 7, 8, 18, 22, 23), удалось доказать наличие «токсических» факторов, влияющих на организм растений и животных. Усовершенствованная техника биохимических исследований позволила за последнее время обнаружить весьма заметные и стойкие изменения в углеводном обмене. Однако упоминания об исследовании нервных клеток или мозговых тканей больных шизофренией встречаются в литературе редко.

Первоначально мы намеревались избрать предметом исследования вещество мозга больных, полученное в процессе психохирургических операций, но от этого пришлось отказаться, так как за последние годы в психиатрических учреждениях нашего медицинского института эти операции производились крайне редко.

Поэтому мы решили подвергнуть исследованию другую нервную ткань. Особенно пригодной для этого оказалась изолированная ткань сетчатки. Развившись из невротодермы (26), сетчатка обнаруживает морфологическое сходство с корой головного мозга. Warburg (32) показал, что уровень как аэробного, так и анаэробного гликолиза в ней необычайно высок. Ее дыхательный коэффициент свидетельствует о том, что весь ее обмен состоит, возможно, из одного окисления углеводов (4), и в этом она также сходна с головным мозгом. Экспериментально доказано, как указывает Himwich (13), что «энергетическая потребность головного мозга может быть целиком удовлетворена потреблением сахара крови».

Более ранние эксперименты с изолированной тканью головного мозга показали, что «исчезновение глюкозы объясняется полным поглощением кислорода». Сетчатка может быть удалена из глаза крысы при сравнительно незначительном повреждении. Она представляет собой обильное скопление нервных клеток в естественном соотношении. Расположение клеток тонким слоем обеспечивает свободный обмен с окружающей средой. Наблюдениями установлено, что ткань сетчатки, содержащаяся в буферном растворе с достаточным количеством кислорода, в течение нескольких часов поглощает кислород в линейной зависимости.

В ранее опубликованной работе (15) мы показали, что добавление сыворотки усиливает поглощение глюкозы сетчаткой крысы на 127% сверх того, что было установлено для фосфатного раствора Креббса-Рингера.

Мы рассчитывали, что на сетчатке крысы можно будет показать с особенной ясностью наличие «токсических» факторов, которые могут оказаться в сыворотке крови больных шизофренией.

Материал и метод. Для экспериментов были взяты здоровые белые крысы-самцы весом 100—120 г. Они были умерщвлены в эксикаторе, наполненном чистой двуокисью углерода. Как только животные теряли сознание, их обескровливали путем перерезки аорты и нижней полой вены. Глазные яблоки после энуклеации помещались в изотонический физиологический раствор (15), охлажденный до 6°. Надрез был сделан сзади от зубчатой линии, благодаря чему сетчатку можно было в цельном виде отделить от сосудистой оболочки. Средний вес высушенной сетчатки составлял $1,62 \text{ мг} \pm 0,21$. Две таких сетчатки помещались в колбу Эрленмейера емкостью 10 мл с подлежащей анализу сывороткой (1,64 мл сыворотки в фосфатном буферном растворе, состоявшем из 17,8 г $\text{Na}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и 20 мл 1 н. HCl на 1 л воды; $\text{pH} = 7,2-7,4$). Концентрация глюкозы была взята около 0,2%. Колба аэрировалась в течение 30 секунд и $2\frac{1}{2}$ часа выдерживалась в водяной бане с температурой 37° при постоянном автоматическом встряхивании со скоростью 120 в минуту.

До и после инкубации концентрация глюкозы определялась по методу Somogyi (29), а результаты выражались в миллиграммах глюкозы на сетчатку.

Пробы
которые в
клонений
структурно
структурн
ка отделят
Среди 8
чин и 51 ж
числе 92%
к «острым»
2 лет, а ос
последних
2—5 лет бы

ВЛИЯНИЕ
А ТАКЖЕ БО
ЗАБОЛЕ

Исследуе

Здоровые (ко
группа)
Больные шизо
целом
Больные ш
после лобот
Больные други
эми
Больные с
нием
нервной сис

Из табл.
оказывала и
сетчаткой кр
0,01), чем у
заболевания
данные для
ных нешизо
ная группа

Пробы сыворотки были взяты у психически больных, которые в соматическом отношении не представляли отклонений от нормы; у женщин не было нарушений менструального цикла и кровь у них бралась не во время менструаций. Пробы крови брались утром натощак. Сыворотка отделялась и использовалась не позже чем через 2 часа.

Среди 89 отобранных для опытов больных было 38 мужчин и 51 женщина, все в возрасте от 17 до 52 лет (в том числе 92% от 25 до 45 лет). 49 случаев относились к «острым», т. е. болезнь у этих больных длилась менее 2 лет, а остальные 40 — к «хроническим»; из группы последних больных 20 человек в течение последних 2—5 лет были подвергнуты префронтальной лейкотомии.

Т а б л и ц а I

ВЛИЯНИЕ СЫВОРОТКИ КРОВИ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ,
А ТАКЖЕ БОЛЬНЫХ ДРУГИМИ ПСИХОЗАМИ И ОРГАНИЧЕСКИМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
НА УСВОЕНИЕ ГЛЮКОЗЫ СЕТЧАТКОЙ

Исследуемые	Число наблюдений	Среднее арифметическое усвоения глюкозы сетчаткой (мг/час)	Среднее отклонение	Средняя ошибка	Степень достоверности 1%
Здоровые (контрольная группа)	73	0,482	0,0314	0,0108	—
Больные шизофренией в целом	89	0,388	0,1004	0,0107	+
Больные шизофренией после лоботомии	69	0,402	0,1003	0,0122	+
Больные другими психозами	8	0,421	0,0595	0,0225	—
Больные с заболеваниями центральной нервной системы	21	0,455	0,1056	0,1056	—

Из табл. I видно, что сыворотка больных шизофренией оказывала ингибирующее влияние на усвоение глюкозы сетчаткой крысы. Цифры здесь гораздо меньше (P ниже 0,01), чем у здоровых людей и у больных с органическими заболеваниями центральной нервной системы. Цифровые данные для группы шизофреников также ниже, чем у больных нешизофреническими психозами. К сожалению, последняя группа представлена весьма недостаточно.

Таблица II

ВЛИЯНИЕ СЫВОРОТКИ КРОВИ БОЛЬНЫХ РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ШИЗОФРЕНИИ, НЕШИЗОФРЕННЫМИ ПСИХОЗАМИ И ЛИЦ, СТРАДАЮЩИХ ОРГАНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ, НА УСВОЕНИЕ ГЛЮКОЗЫ СЕТЧАТКОЙ

Исследуемые	Число наблюдений	Среднее арифметическое усвоения глюкозы сетчаткой (мг/час)	Среднее отклонение	Средняя ошибка	Степень достоверности (1%)
Больные шизофренией в целом	89	0,388	0,1004	0,0107	+
Больные с кататонической формой	39	0,396	0,0923	0,0150	+
Больные с параноидной формой	31	0,392	0,0816	0,0149	+
Больные с другими формами шизофрении	19	0,408	0,1110	0,0269	—
Больные после лоботомии	20	0,378	0,0645	0,0148	+
Здоровые (контрольная группа)	73	0,482	0,0914	0,0108	

Из табл. II видно, что между показателями подавления усвоения глюкозы сетчаткой крысы при добавлении сыворотки крови больных различными формами шизофрении нет большой разницы.

Бросается в глаза, что пробы сыворотки больных, подвергшихся лейкотомии, обнаружили повышенную ингибиторную активность. Поэтому мы постарались включить в группу испытуемых как можно больше таких больных (этим и объясняется их непомерно высокий удельный вес в группе). Поглощение здесь было наиболее низким. Возраст не имел решающего значения, равно как и давность заболевания, хотя острые случаи дали несколько меньшую величину, чем хронические. Нас озадачило, однако, что пробы сыворотки женщин оказались значительно токсичнее, чем пробы сыворотки мужчин ($P: 0,0004$) (табл. III).

В процессе этих экспериментов, которые производились на протяжении 3 лет, наблюдались значительные различия в ингибиторной активности сывороток; подчас она оказывалась «нормальной», а изредка даже относительно низкой.

Таблица III

ВЛИЯНИЕ ПОЛА БОЛЬНЫХ И ДЛИТЕЛЬНОСТИ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА НА ЭФФЕКТ СЫВОРОТКИ КРОВИ В ОТНОШЕНИИ УСВОЕНИЯ ГЛЮКОЗЫ СЕТЧАТКОЙ

Среднее арифметическое усвоение

Таблица III

ВЛИЯНИЕ ПОЛА БОЛЬНЫХ И ДЛИТЕЛЬНОСТИ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА НА ЭФФЕКТ СЫВОРОТКИ
КРОВИ В ОТНОШЕНИИ УСВОЕНИЯ ГЛЮКОЗЫ СЕТЧАТКОЙ

Исследуемые	Среднее арифметическое усвоение глюкозы сетчаткой (мг/час)	Среднее отклонение	Средняя ошибка	Степень достоверности 1%
Здоровые (контрольная группа)	0,482	0,0914	0,0108	
Больные шизофренией (в целом)	0,388	0,1004	0,0107	+
Больные шизофренией после лоботомии	0,402	0,1003	0,0122	+
Больные шизофренией хронической/острой	0,409/0,387	0,0978/0,0962	0,0141/0,0221	—
Больные шизофренией мужчины/женщины	0,438/0,384	0,1135/0,0812	0,0237/0,0122	+
Здоровые мужчины/женщины	0,0487/0,494	0,089/0,089	0,0168/0,0182	—
Больные шизофренией мужчины/здоровые мужчины	0,437/0,487	0,114/0,039	0,0233/0,0074	+
Больные шизофренией женщины/здоровые женщины	0,0384/0,494	0,084/0,089	0,0125/0,182	+

«Продольное» изучение небольшого числа больных показало, что клинические улучшения и ремиссии снижают токсичность крови. Впрочем, наблюдения эти слишком немногочисленны, чтобы строить на них какие-либо статистические выводы. Был сделан ряд попыток установить биохимические эффекты явлений более примитивных и чисто психологических, как, например, страха, ярости и даже более сложных, например спутанности и утраты контакта с реальностью, но по техническим причинам пришлось от этих попыток отказаться.

Обсуждение. Расстройства углеводного обмена у больных шизофренией описаны во многих работах и тщательно изучены Altschule (1). Им же с сотрудниками (10, 11, 12) было установлено наличие этих расстройств в промежуточных фазах распада глюкозы.

Экспериментальные исследования показали, что во многих случаях сыворотка крови больных шизофренией оказывает ингибирующее действие на углеводный обмен живых одноклеточных организмов или на клетки млекопитающих. Обследовав 64 больных шизофренией, 64 больных нешизофреническими психозами и 49 контрольных лиц, Rieder (22) нашел, что приблизительно у 66% больных шизофренией сыворотка крови, спинномозговая жидкость и моча препятствуют дыханию в суспензиях дрожжевых клеток. На этом основании он высказал предположение о наличии токсического вещества в этих органических жидкостях.

Walaas с сотрудниками (31), используя методику, близкую нашей, нашел, что изолированная диафрагма крысы усваивала гораздо меньше глюкозы, после того как она выдерживалась в сыворотке крови 3 больных шизофренией, чем тогда, когда она помещалась в сыворотку крови здоровых людей. Сыворотка больного, к которому было успешно применено лечение инсулиновым шоком, не дала таких результатов. Было исследовано влияние инсулина на внутриклеточное фосфорилирование эритроцитов у здоровых людей и у больных шизофренией, причем отклонения от нормы наблюдались главным образом у последних (2, 3).

Наше исследование нервной ткани млекопитающих как субстрата подтверждает эти данные. Поглощение глюкозы изолированной сетчаткой крысы тормозилось сывороткой крови больных шизофренией. Так как эти биохимические

мические данные использовать их, ко они интересны, поскольку они позволяют получить материальную картину.

Возникает вопрос о «токсичности» сыворотки, сопутствующей процессу. Наши исследования показывают, что шизофренией сопровождается поражением нервной системы (10, 11, 12) так же, как и обмена у больных шизофренией. Основными психическими изменениями являются склеротическая и биологическая неспецифичность. В а) шизофрения является и б) мультисистемной в генезисе, могут также наблюдаться.

Открытие «токсичности» сыворотки с хорошей химической разработкой новых методов исследования теорий, в основном шизофрении. Одновременно подтверждает наличие преимущественной системы. Были исследованы адреналин (14) и его концентрация. Randall показал, что адреналин тормозит дыхание тканей.

Сыворотка крови больных шизофренией усваивала более с

мические данные изменчивы, а подчас даже неуловимы, использовать их для диагностических целей нельзя. Однако они интересны и важны с научной точки зрения, поскольку они получены на основе большого экспериментального материала, что придает им статистическую значимость.

Возникает вопрос, является ли эта ингибирующая «токсичность» сыворотки причиной, следствием или просто сопутствующим проявлением основного шизофренического процесса. Наши данные указывают, что ингибирующим действием обладает сыворотка крови и не страдающих шизофренией больных, в том числе лиц с органическим поражением нервной системы. Altschule и его сотрудники (10, 11, 12) также наблюдали нарушения углеводного обмена у больных маниакально-депрессивным и инволюционными психозами, равно как и у больных с множественным склерозом. Факты говорят о том, что токсичность биологических жидкостей больных шизофренией неспецифична. В этой связи необходимо помнить, что: а) шизофрения не является еще точно очерченной болезнью и б) мы не можем исключить тех факторов, участвующих в генезе нешизофренических заболеваний, которые могут также нарушать углеводный обмен.

Открытие «тарактиков» (галлюциногенов) и атарактиков с хорошо известной и порой с сравнительно простой химической структурой, с одной стороны, ■ также разработка новых биохимических и психофизиологических методов исследования — с другой, проложили путь новым теориям, в основе которых лежит химическая концепция шизофрении. Одна из самых важных теорий этого рода утверждает наличие эффекта (может быть, наследственного) преимущественно медиаторов типифизарно-адреналовой системы. Было показано, что промежуточные продукты эпинефринового цикла, как, например, адренохром, адренолютин (14, 20) и адреноксин (24, 25), в минимальных концентрациях вызывают психотические расстройства. Randall показал, что адренохром затормаживает анаэробный гликолиз головного мозга (21). Woodford (20) наблюдал, что адренохром нарушает аэробное и анаэробное дыхание тканей головного мозга ■ аппарате Варбурга.

Сыворотка крови женщин, больных шизофренией, оказывала более сильное ингибирующее действие, чем сыво-

ротка мужчин, больных шизофренией. Это показалось нам тем более удивительным, что половой фактор как будто не играет никакой роли в развитии этой болезни.

Правда, Rümmele (27) отметил стойкое различие между мужчинами и женщинами в показателях РОЭ, в коагуляционной ленте Вельтмана и в белках крови (особенно в глобулинах α_1 и α_2). Применяв тест Квика с гиппуровой кислотой у 158 острых и хронических больных шизофренией, Müller (19) нашел, что у женщин с кататоническим синдромом средние показатели определенно ниже, чем у мужчин.

Напрашивается мысль, что все эти различия обусловлены гормональными факторами. Krahl (17) и его группа показали влияние гипофизарного, надпочечного и инсулярного гормонов на усвоение углеводов мышцами, печенью и жировой тканью.

Tipton (30) нашел, что адренокортикальный экстракт и кристаллический кортикостерон снижают потребление кислорода головным мозгом мыши. Также было показано, что углеводный обмен головного мозга у человека и крыс регулируется гормонами и что стероидные гормоны, за исключением диэтилстилбэстрола, тормозят поглощение глюкозы головным мозгом (9).

Остается все же сомнительным, чтобы все эти факты имели существенное значение для научных исследований.

В прежних экспериментах с крысами (16) мы нашли, что кастрация, адреналэктомия или введение кортизона существенным образом не нарушают поглощения глюкозы сетчаткой. Добавление дезоксикортикостерона *in vitro* также не вносит заметных изменений. Те или иные гормоны могут, однако, влиять на обмен других тканей, как, например, печени, косвенно (вырабатывая или освобождая активные метаболиты) и через посредство промежуточных продуктов.

Сыворотка больных шизофренией, подвергшихся лейкотомии, обладала большей ингибиторной активностью в отношении поглощения глюкозы сетчаткой крысы, чем сыворотка больных, страдающих хронической шизофренией, которые этой операции не подвергались. Разница между этими обеими группами отчетлива, хотя статистически неубедительна.

Было ус
ет метабол
метод опре
7 больных
(на протя
жение моз
на 100 г
на 16 %.

Опыты
убеждают
системой и
Наблюдения
ских опера
некоторые
ми (23). Од
дящий хара
указаний на
водный обм
наблюдения
воротке кр
мальной с
нии глюкозы
лейкотомии.

Непремен
рина на пр
психозами,
больными, п
нефрин выз
мированных
молочной к
увеличение
чую дано не

Вывод
крови здоро
френией то
сы. Никаки
между остр
как и межд
ми возраст
лась, однак
сыворотки
соответству
чин.

16 Биохимия

Было установлено, что фронтальная лоботомия снижает метаболизм головного мозга. Kety и др. (28), используя метод определения кровотока с закисью азота, изучали 7 больных до и после психохирургической операции (на протяжении 1—3 недель) и констатировали снижение мозгового метаболизма с 3,7 до 3,1 мл кислорода на 100 г мозговой ткани в минуту, т. е. примерно на 16%.

Опыты над животными и наблюдения над людьми убеждают в наличии связи между автономной нервной системой и префронтальными отделами головного мозга. Наблюдения свидетельствуют о том, что после хирургических операций на фронтальных отделах головного мозга некоторые жизненные функции оказываются угнетенными (23). Однако изменения эти, как правило, носят преходящий характер, и мы не нашли в литературе никаких указаний на то, чтобы угнетающее воздействие на углеводный обмен было специфическим. Наши собственные наблюдения над сетчатками крыс, выдерживаемыми в сыворотке крови самих крыс или в гомологично-нормальной сыворотке, не выявили различий в поглощении глюкозы сетчаткой крысы после трансорбитальной лейкотомии.

Неппеман и др. (10, 11, 12), изучая влияние эпинефрина на промежуточный углеводный обмен у больных психозами, обнаружили в этом отношении разницу между больными, подвергшимися лоботомии, и остальными. Эпинефрин вызывал в крови как здоровых лиц, так и лоботомированных больных увеличение содержания глюкозы и молочной кислоты; у нелоботомированных хроников это увеличение было незначительно. Объяснения этому различию дано не было.

Выводы. Таким образом, в отличие от сыворотки крови здоровых людей сыворотка крови больных шизофренией тормозит поглощение глюкозы сетчаткой крысы. Никаких существенных различий в этом отношении между острыми и хроническими формами болезни, равно как и между разными формами шизофрении и отдельными возрастными группами, установить не удастся. Выявилась, однако, разница между полами: тормозящее влияние сыворотки крови больных женщин оказалось сильнее, чем соответствующий эффект сыворотки крови больных мужчин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Altschule M. D. Bodily Physiology in Mental and Emotional Disorders, 1953.
2. Boszormenyi-Nagy I. a. Gerty F. J. Nerv. Ment. Dis., 1955, 121, 53—59.
3. Boszormenyi-Nagy I. a. Gerty F. Am. J. Psychiatr., 1955, 112, 11—17.
4. Dickens F. a. Simer F. J. Biochem., 1930, 24, 1301—1326.
5. Fedoroff S. J. Labor Clin. Med., 1956, 48, 55—62.
6. Fischer R. Mschr. f. Psychiat. Neurol., 1953, 126, 315—333.
7. Fischer R., Georgi F. a. Piaget R. M. Schweiz. Med. Wschr., 1950, 80, 129—135.
8. Fischer R., Georgi F. a. Weber R. Schweiz. Med. Wschr., 1951, 81, 817—840, 837—840.
9. Gordan G. S. a. Bentinck R. C. a. Eisenberg E. Ann. New York Acad. Sci., 1951, 575—607.
10. Henneman D. H., Altschule M. D. a. Goncz R. M. Arch. Int. Med., 1954, 94, 402—416.
11. Henneman D. H., Altschule M. D., Goncz R. M. a. Davis P. Arch. Int. Med., 1955, 95, 594—600.
12. Henneman D. H., Altschule M. D., Goncz R. M. a. Alexander L. A. M. A. Arch. Neurol. Psychiat., 1954, 72, 688—704.
13. Himwich H. E. Brain Metabolism and Cerebral Disorders, 1951.
14. Hoffer A., Osmond H. a. Smythies J. J. Ment. Sci., 1954, 100, 29—45.
15. Kornblüth W., Yardeni-Yaron E. a. Wertheimer E. Arch. Ophthl., 1953, 50, 45—49.
16. Kornblüth W., Yardeni-Yaron E. a. Wertheimer E. Arch. Ophthl., 1953, 50, 500—505.
17. Krah M. E. Diabetes, 1956, 5, 203—208.
18. Macht D. J. South. Med. J., 1950, 43, 1049—1057.
19. Müller H. R. Confin. Neurol., 1955, 15, 250—265.
20. Osmond H. a. Smythies J. J. Ment. Sci., 1952, 98, 309—315.
21. Randall L. O. J. Biol. Chem., 1946, 165, 733—734.
22. Rieder H. P. Confin. Neurol., 1954, 14, 65—87.
23. Rinkel M., Greenblatt M., Coon G. P. a. Solomon H. C. Arch. Neurol. Psychiatr., 1947, 58, 570—581.
24. Rinkel M., Hyde R. W. a. Solomon H. C. Dis. Nerv. Syst., 1954, 15, 259—264.
25. Rinkel M., Hyde R. W., Solomon H. V. a. Hoagland H. Am. J. Psychiatr., 1955, 111, 881—895.
26. Robbie W. A. a. Leinfelder P. J. Am. J. Ophthl., 1949, 32, 208—215.
27. Rümmele W. Confin. Neurol., 1954, 14, 322—350.
28. Shenkin H. A., Woodford R. B., Freyhan F. A. a. Kety S. S. The Frontal Lobes, 1948.
29. Somogyi M. A. J. Biol. Chem., 1930, 86, 655—663.
30. Tipton S. R. Am. J. Physiol., 1939, 127, 710—715.
31. Walaas O., Lingjaerde O., Loken F. a. Hundevadt E. Scand. J. Clin. Labor. Invest., 1954, 6, 245—249.
32. Warburg O. Biochem. Ztschr., 1927, 184, 484—488.
33. Weber R. Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat., 1953, 71, 412—416.

12 •

ИЗУЧЕНИЕ

I. ЦЕНТР

ХИМИ

И ИХ

Stephen

В настоя
соображен

за и сообщить
данные. Сначала
деление поняти
при котором ре
столько несход
го человека сре
нарушаются не
и связи, но, ка
внутренние свя
галлюцинаций
ответы на непо
не реагировать
или не реагиро
в другом месте
ность разбрат
состояние, необ
проса: а) где
б) как они воз
Вопрос «где
мозгу, исходя
токсические фа
могут влиять н
дением связан
в частности, с
мости которой
данным (голов

ИЗУЧЕНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА

I. ЦЕНТРАЛЬНО-ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ
ХИМИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА
И ИХ ОТНОШЕНИЕ К ПСИХОЗАМ*Stephen L. Sherwood*

В настоящей статье я попытаюсь высказать ряд соображений в пользу химической концепции психоза и сообщить некоторые собственные экспериментальные данные. Сначала, однако, необходимо дать какое-то определение понятию «психоз». Под ним я понимаю состояние, при котором реакция человека на окружающую среду настолько несходна с реакцией других людей, что жизнь этого человека среди них становится невозможной. При этом нарушаются не только его общественные взаимоотношения и связи, но, как видно из его поведения, нарушаются и внутренние связи: он может действовать под влиянием галлюцинаций или обманов чувств и давать аффективные ответы на непонятные для нас стимулы. Он может также не реагировать на те стимулы, которые действуют на нас, или не реагировать вообще ни на что. Как я указал уже в другом месте (26), здесь затронуто сознание, способность разбираться в обстановке. Чтобы как-то понять это состояние, необходимо прежде всего ответить на три вопроса: а) где зарождаются эти аномальные реакции, б) как они возникают и в) когда наступают.

Вопрос «где». Все психозы мы локализуем в головном мозгу, исходя из того, что его обменные, эндокринные и токсические факторы, врожденные или приобретенные, могут влиять на психические процессы. Управление поведением связано с функцией головного мозга в целом и, в частности, с его стволовой частью, об особенной уязвимости которой можно судить по невропатологическим данным (головные травмы, опухоли и связанные с ними

нервные расстройства). Из данных экспериментов известно также, что многие явления и симптомы психозов могут быть вызваны повреждениями росто-вентральной части покрышки (tegmentum) или раздражением этого же или соседних отделов. Многими сведениями в этой области мы обязаны работе W. R. Hess (10). Его исследования реакций на локальную электрическую стимуляцию показали, что «побочным» эффектом поражения этой области являются не только кататоноподобные состояния, но и депрессия, страх, ярость или поведение, сходное с поведением галлюцинирующего человека. Все подвергавшиеся стимуляции точки находились в непосредственной близости к III желудочку и входу в сильвиев водопровод, т. е. к полостям, заполненным спинномозговой жидкостью. Это тот самый отдел, при дискретном поражении которого (путем интравентрикулярной инъекции) Ingram и Ransom (12) усиливали психотомиметический эффект бульбокапнина. Как недавно показали А. и М. Scheibel (23), в этом участке находится нервная система, структура которой такова, что она может оказывать влияние на различные нервные системы, проходящие через ствол головного мозга. Nauta (19) выявил соответствующие ростральные связи. Некоторые эффекты могут быть вызваны (правда, в меньшей степени) путем воздействия на другие участки, но в этих случаях, для того чтобы добиться изменений в сознании, повреждение должно быть гораздо более протяженным, или ток должен быть гораздо сильнее.

Вопрос «как». Не считая работ Virchow по поводу поражений мозговых оболочек, имеется довольно мало предположений о прямых связях между анатомическими повреждениями и психозами. Лишь в 1932 г. Salmon (22) выступил с заявлением, что шизофрения есть диэнцефальное заболевание. Аналогичные гипотезы предложили позднее Nielson (20) и Major (15). В пользу биохимических основ поведения говорит, во-первых, факт непосредственной близости полостей со спинномозговой жидкостью к соответствующим областям мозга, а во-вторых, данные об усилении бульбокапниновой кататонии при поражении ростральной покрышки (наблюдение Ingram и Ransom).

Если спинномозговая жидкость вентрикулярной системы влияет на поведение, то аналогичные эффекты должны наблюдаться и при введении химических веществ в

желудочки. На
средственно в
вещества. Vogt
структуры ср
зой. Cushing о
питуитрина сн
холях III жел
могут ли неко
вызываться де
передаче. При
вегетативные
сии независим
танно или в ре
ми, которые Н
путем интрав
Психотические
ных миастение
что их первона
метрально про
ния эпизодичес
диизопропилф
антихолинэстер
стоянии ремисс
наблюдали рез
Исходя из э
который казал
ступор (24) пу
парата из эрит
жанием холинэ
ремиссию, прод
же результаты
кататонией. За
ваны другие ср
и йодистый пер
дать противоре
дозах, в котор
дали длительно
вентрикулярно
которых лишь с
Известное улуч
ях исчезали яв
В подлинник

желудочки. Harvey Cushing впервые стал вводить непосредственно в мозговые желудочки человека химические вещества. Vogt и Feldberg (8) установили, что некоторые структуры среднего мозга особенно богаты холинацетилазой. Cushing обнаружил, что «ваготонический» эффект питуитрина снимается атропином и уменьшается при опухоли III желудочка. В связи с этим возник вопрос, могут ли некоторые психозы, как, например, кататония, вызываться дефектом в центральной холинергической передаче. При шизофрении имеются ясно выраженные вегетативные симптомы, которые ослабевают при ремиссии независимо от того, появилась ли эта ремиссия спонтанно или в результате лечения. Эти явления сходны с теми, которые Henderson и Wilson (9) вызывали у человека путем интравентрикулярной инъекции ацетилхолина. Психотические явления наблюдаются эпизодически у больных миастенией, леченных простигмином, несмотря на то что их первоначальное заболевание можно считать диаметрально противоположным кататонии. Сходные явления эпизодически наблюдаются иногда после отравления диизопропилфторофосфонатом (ДФФ)¹ или другими антихолинэстеразами; вводя больным шизофренией в состоянии ремиссии ДФФ, Rowntree, Nevin и Wilson (21) наблюдали резкое обострение процесса.

Исходя из этих фактов, я попытался в одном случае, который казался безнадежным, прервать кататонический ступор (24) путем интравентрикулярной инъекции препарата из эритроцитов человека с весьма высоким содержанием холинэстеразы. Первые же две инъекции вызвали ремиссию, продолжавшуюся несколько недель. Подобные же результаты были получены у ряда других больных с кататонией. За недостатком холинэстеразы были испытаны другие средства, как, например, прокаин, флакседил и йодистый пентаметоний, от которых можно было ожидать противодействия избытку ацетилхолина; однако в тех дозах, в которых эти средства были применены, они не дали длительного благоприятного эффекта. Метод интравентрикулярной инъекции был применен у 30 больных, из которых лишь один не страдал хронической шизофренией. Известное улучшение наблюдалось у всех; во всех случаях исчезали явления ступора; в некоторых случаях в

¹ В подлиннике — DFP. (Прим. перев.)

дальнейшем лечении не было надобности, а другие получили возможность вести общественно-активную жизнь в пределах больницы (25).

Этиологическая роль центральных биохимических агентов в возникновении психозов. Для более тщательного ознакомления с ролью холинергической передачи я вернулся к экспериментам на животных. Совместно с McCulloch мы установили (29), что у кошки, частично оправившейся от поражения, вызвавшего кататонический ступор и восковидную гибкость, после интравентрикулярной инъекции нескольких микрограммов ацетилхолина восстанавливалась прежняя клиническая картина во всей ее полноте. Совместно с Feldberg мы нашли, что интравентрикулярная инъекция ДФФ или эзерина (6) вызывает тот же синдром. Такой же эффект дает бульбокапнин (7), если ввести его интравентрикулярно в малых дозах. Мы обнаружили также, что спинномозговая жидкость больных шизофренией или другими психозами (5) повышает чувствительность прямой мышцы лягушки к ацетилхолину, но с большими индивидуальными отклонениями. До сих пор неясно, в какой связи находится это свойство с характером болезни, но Bhattacharya и др. (2) полагают, что оно объясняется наличием особого липопротеина. По этому поводу я хотел бы обратить внимание на наблюдения John (13, 14), который констатировал изменения в концентрации различных компонентов спинномозговой жидкости, связанных с деятельностью центральной нервной системы. Давно известно, что спинномозговая жидкость находится в связи с деятельностью головного мозга. Эпилептический статус может быть прерван люмбальной пункцией. Состояние сознания может быть изменено и под влиянием других средств: адреналина и норадреналина — в силу их анальгезирующих и анестезирующих свойств — или хлористого кальция — вследствие его седативного и снотворного действия. Эти же вещества обладают и противосудорожными свойствами, тогда как d-тубокурарин и хлористый калий, введенные в мозговые желудочки, вызывают возбуждение и судороги.

К таким фактам, свидетельствующим о роли центральных биохимических агентов в этиологии психозов, следует добавить еще два более поздних открытия: Gaddum и др. (1) установили сравнительно высокую концентра-

цию 5-НТ в
нашла это
Алкалоиды
Остается, ко
ществ в цент
Различны
ской целью,
ные аспекты
лин способст
или дремотн
ковременного
жутся разум
Холинэсто
а) общую ум
рой отмечаю
ко секунд по
максимума, а
степенное ум
должаться в
рующая сила
уменьшение
действии на
может преобр
«ослабленную
ную алкоголь
Ответы на
имеется хими
ственно совме
супраамилла
щая, очевидн
добных явлен
ществляться
хотических ст
ции веществ,
гих веществ,
ние ацетилхо
на возникнов
ных, психозо
гие биохимич
Вопрос «к
времени имее
чем в области
дение — восст

цию 5-НТ в стволе головного мозга, а М. Vogt (17, 32) нашла это в отношении симпатомиметических аминов. Алкалоиды раувольфии снижают эту концентрацию. Остается, конечно, установить, каковы функции этих веществ в центральной нервной системе.

Различные вещества, применявшиеся с терапевтической целью, воздействуют не на все, а лишь на определенные аспекты поведения больного. Так, например, адреналин способствует переходу кататонического ступора в сон или дремотное состояние; при этом в течение очень кратковременного переходного периода реакции больного кажутся разумными.

Холинэстераза вызывает два различных эффекта: а) общую умеренную активацию (первые признаки которой отмечаются на электроэнцефалограмме через несколько секунд после инъекции), достигающую через 2—3 часа максимума, а затем идущую несколько на убыль, и б) постепенное улучшение процессов мышления, могущее продолжаться в течение многих недель и месяцев. Активирующая сила 5-НТ гораздо больше: он может вызвать уменьшение симптомов ступора при сравнительно слабом действии на процессы мышления и поведение. Атропин может преобразовать кататонический ступор в как бы «ослабленную» гебефрению или вызывать эйфорию, подобную алкогольной.

Ответы на вопросы «где» и «как». В головном мозгу имеется химически чувствительная область, пространственно совпадающая с росто-вентральной покрышкой, супрамамиллярным участком и III желудочком, играющая, очевидно, особую роль при возникновении психотоподобных явлений у животных. Через нее может также осуществляться ослабление или прекращение некоторых психотических симптомов после интравентрикулярной инъекции веществ, существующих в организме в норме, или других веществ, вступающих в реакцию с первыми. Изменение ацетилхолинового цикла, по всей вероятности, влияет на возникновение некоторых, по крайней мере шизофренических, психозов. В какой степени вовлекаются также и другие биохимические системы, остается пока неизвестным.

Вопрос «когда». В неврологических явлениях фактор времени имеет, по-видимому, значение более решающее, чем в области других функций организма. Цикл «возбуждение — восстановление» во многих случаях строго огра-

ничен во времени. Отсюда следует, что лежащие в основе его обменные процессы должны совершаться в определенных темпах, а так как поведение представляет собой смену состояний, то фактору, управляющему поведением, можно придать вид математической задачи о темпах, в которых происходит смена химических факторов. С клинической точки зрения имеется немало явлений, говорящих именно о дезорганизации временных отношений: таковы эхололия, стереотипия и персеверация. Так, например, больной продолжает обращаться с речью к тому месту стены, где несколько секунд назад стоял наблюдатель, причем взгляд его тоже не поспевает за движением наблюдателя вдоль стены. Речь другого больного искажена неправильным растягиванием или проглатыванием слогов или же ускоренным или замедленным произношением слов. Оправившись после лейкотомии и находясь в онирофренном состоянии, больной замечает, что «время течет теперь гораздо медленнее», а больной, вспоминая то, что произошло во время его кататонического ступора, не в состоянии ни упорядочить события во времени, ни определить длительность ступора, ни даже вспомнить о симптоме восковидной гибкости.

Обсуждение. Общеизвестные данные о метаболизме, связанном с функционированием головного мозга, указывают на важность фактора времени и скорости в таких процессах, как газообмен и церебральное кровообращение, а также [как не так давно обнаружили McIlwain (16), Sweet и Locksley (30) и John (14)] в отношениях между нервно-мозговой активностью, с одной стороны, и химическим обменом — с другой. Одна из трудностей заключается здесь в том, чтобы приурочить дефекты к определенному месту в длинной цепи фактов, в которой, быть может, лишь одно звено перестало работать нормально, да и то лишь на самое короткое время. Если же учесть при этом число элементов (например, нейронов), которые могут здесь оказаться пораженными, то трудность эта становится поистине безмерной.

Если взять головной мозг человека в действии, то единственным ключом к его познанию является в настоящее время наблюдение методом регистрации электрических сигналов, как функционируют различные части его механизмов. Труды электрофизиологов за последнее двадцатилетие познакомили нас со свойствами нейронов и с сиг-

налами, которые
ники в Кембри
группа в Кол
начало работам
скими фактора
ственно, лишь
только к отдел
у млекопитающ
ловека. Нам со
на электроэнце
генератором α -
что в результа
дельно изменен
данных электро
что при шизофр
раздражения ос
сии — усилены;
характерными о
исследований, к
ной эпилепсии у
у человека, стан
зация, синхрони
зация и совпаде
щих нервных кл
ны, как возбужд
ризация и гин
техника примени
а химическая —

ЛИТЕРАТУРА

1. Amin H. H., C
siol., 1954, 126;
2. Bhattachary
1957, 137, 460—4
3. Cooke P. M. a
1954, 6; 425—431
4. Farrell J. P. a
1956, 8; 713.
5. Feldberg W.,
1956, 132; 130—1

налами, которые они подают. Hodgkin (11) и его сотрудники в Кембридже (Англия) и Nachmansohn (18) и его группа в Колумбийском центре (Нью-Йорк) положили начало работам по выявлению связей между метаболическими факторами и электрическими сигналами, и мы, собственно, лишь приступаем к применению этой техники не только к отдельным нейронам, но и к целым их системам у млекопитающих, в том числе и к головному мозгу человека. Нам совместно с Farrell (4, 27) удалось показать на электроэнцефалограмме, что механизм, являющийся генератором α -ритма, при шизофрении дезорганизован, и что в результате лечения этот ритм изменяется параллельно изменению состояния больного. На основании данных электроэнцефалограммы мы установили также, что при шизофрении церебральные ответы на ритмичные раздражения ослаблены, а в некоторых случаях эпилепсии — усилены; известная часть этих ответов связана с характерными особенностями α -волн. В результате других исследований, как, например, изучения экспериментальной эпилепсии у животных и «естественной» эпилепсии у человека, становится все более очевидным, что ритмизация, синхронизация, гиперсинхронизация, десинхронизация и совпадение во времени явлений в соответствующих нервных клетках какой-либо системы столь же важны, как возбуждение, торможение, поляризация, деполяризация и гиперполяризация (3, 31). Электронная техника применима при изучении обеих этих категорий, а химическая — при изучении второй из них.

ЛИТЕРАТУРА

1. Amin H. H., Crawford T. B. B. a. Gaddum J. H. J. *Physiol.*, 1954, 126; 596—918.
2. Bhattacharya B. K., Feldberg W. a. Vogt W. J. *Physiol.*, 1957, 137, 460—472.
3. Cooke P. M. a. Sherwood S. L. *EEG, a. Clin. Neurophysiol.*, 1954, 6; 425—431.
4. Farrell J. P. a. Sherwood S. L. *EEG. a. Clin. Neurophysiol.*, 1956, 8; 713.
5. Feldberg W., Malcolm J. L. a. Sherwood S. L. *J. Physiol.*, 1956, 132; 130—145.

6. Feldberg W. a. Sherwood S. L. J. Physiol., 1954, 125, 488—500.
7. Feldberg W. a. Sherwood S. L. Brit. J. Pharmacolog., 1955, 10; 317—374.
8. Feldberg W. a. Vogt M. J. Physiol., 1948, 107; 373—381.
9. Henderson W. R. a. Wilson W. C. Quart. J. Exp. Physiol., 1936, 26; 83—95.
10. Hess W. R. Das Zwischenhirn: Syndrome, Lokalisation, Funktion, 1949.
11. Hodgkin A. L. a. Huxley A. F. J. Physiol. 1952, 16; 449—472.
12. Ingram W. R. a. Ranson S. W. Arch. Neurol. Psychiatr., 1934, 31; 987—1006.
13. John E. R. J. Neuropath. Exp. Neurol., 1956, 15; 103—116.
14. John E. R. Development of a functional brain-mapping technique utilizing radioactive tracers with attention directed to exchange phenomena in the central nervous system and in the cerebrospinal fluid.
15. Major S. Psychiatr. Quart., 1949, 23; 83—92.
16. McIlwain H. Biochem. J., 1951, 49; 382—383.
17. Muscholl E. a. Vogt M. J. Physiol., 1957, 136; 7P.
18. Nachmansohn D. Neurochemistry, 1955.
19. Nauta W. J. H. Conference on electrical studies on the unanesthetized brain, 1957.
20. Nielsen J. M. J. Nerv. Ment. Dis., 1948, 107; 340—357.
21. Rowntree D. W., Nevin S. a. Wilson S. J. Neurol., Neurosurg., Psychiatr., 1956, 13; 47—62.
22. Salmon A. Riv. di Neurol., 1932, 5; 617—634.
23. Scheibel A. a. Scheibel M. E. Symposium on the Brain Stem Reticular Formation., 1957.
24. Sherwood S. L. Brain, 1952, 75; 68—75.
25. Sherwood S. L. Proc. R. Soc. Med., 1955, 48; 855—863.
26. Sherwood S. L. Schizophrenia. Somatic Aspects, 1957.
27. Sherwood S. L. Ciba Symposium «Neurological Basis of Behavior».
28. Sherwood S. L. Conference on Electrical Studies on the Unanaesthetized Brain., 1957.
29. Sherwood S. L., Ridley E. a. McCulloch W. S. Nature, 1952, 169; 157.
30. Sweet W. H. a. Locksley H. B. Proc. Soc. Exp. Biol., 1953, 84; 397.
31. Tower D. B. a. Elliott K. A. C. J. Appl. Physiol., 1952, 4; 669—676.
32. Vogt M. J. Physiol., 1954, 123; 451.

II. КАТА

Wilhe

Несколько
приступили
да фармако
систему ко
Канюля шп
чтобы кончи
ря чему неа
Схема этого
Введенные
цефалически
участок голо
лудочка в II
Таким образ
вещество, т.
чувствительн
макологичес
особенность
которые эфф
кулярной и
поминают по
больных.
Возникает
действием в
ство средств
ность» мозга
Здесь, как
сле «наркоз».

II. КАТАТОНΙΑ, АНЕСТЕЗИЯ¹ И СНОПОДОБНЫЕ СОСТОЯНИЯ (ВЫЗВАННЫЕ У КОШЕК ВВЕДЕНИЕМ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ В ЖЕЛУДОЧКИ ГОЛОВНОГО МОЗГА)

Wilhelm S. Feldberg

Несколько лет тому назад мы с д-ром Sherwood (8, 9) приступили к экспериментальному изучению действия ряда фармакологических средств на центральную нервную систему кошки путем их интравентрикулярной инъекции. Канюля шприца перманентно вживлялась в череп так, чтобы кончик ее находился в боковом желудочке, благодаря чему неанестезированная кошка не ощущала инъекции. Схема этого вживления показана на рис. 1.

Введенные этим путем препараты минуют гемато-энцефалический барьер и действуют лишь на ограниченный участок головного мозга. Они поступают из бокового желудочка в III, а из него через силвиев водопровод в IV. Таким образом, они омывают перивентрикулярное серое вещество, т. е. ту область головного мозга, которая весьма чувствительна к фармакологическим средствам, хотя фармакологически изучена слабо. Между тем именно эта ее особенность особенно важна для психиатров, так как некоторые эффекты, вызываемые у животных интравентрикулярной инъекцией указанных средств, весьма напоминают психопатологические состояния у психически больных.

Возникает вопрос, вызываются ли все эти эффекты действием введенных в перивентрикулярное серое вещество средств, т. е. действием на «внутреннюю поверхность» мозга, или же часть этих эффектов порождается

¹ Здесь, как и выше, термин «анестезия» употребляется в смысле «наркоз». (Прим. перев.)

действием его на «внешнюю поверхность», после того как введенное вещество проникло в субарахноидальное пространство. Трудно дать окончательный ответ на этот вопрос. Без экспериментальной проверки нельзя, конечно,



Рис. 1. Схема разреза мозга кошки с вживленной для интравентрикулярной инъекции канюлей Collison. Канюля вживлена в череп, а кончик ее введен в боковой желудочек. Инъекции производятся через резиновую диафрагму, закрывающую кончик канюли.

исключить возможность действия из субарахноидального пространства, но по самому характеру большинства наблюдавшихся эффектов это сомнительно. Так, например, в экспериментах с местным применением различных средств к поверхности головного мозга и мозжечка эффекты часто наблюдаются лишь при высоких концентрациях этих средств. Это говорит о том, что половной мозг и мозжечок в общем сравнительно мало чувствительны к ним. При интравентрикулярном же их введении они достигают этих поверхностей в низких концентрациях. Возможно, что участками «внешней поверхности» головного мозга, на которых должно сказаться действие интравентрикулярной инъекции, являются те, в которые прежде всего про-

никают введенные
полостей в субара
Что это за уча
(5) и автор наст
полости анестези
новой синью (5).
го желудочка, а
цистерны. Жидко
но с каудального
отверстия Magen
пространством во
Luschka. На вскры
га животного си
лась до дорсальн
впереди мозжечк
ности четверохол
зи средней лини
ного края полуш
верхности мозже
мозга вводимые
кошкам веществ
очередь. Фармак
стков нам плохо
лизовать действи
Несмотря на
ные химические
одни и те же фор
слонотделение,
четспускание и
ничего удивител
на один и тот же
рее то, что разли
здесь и другого
вают такие дви
бость, нарушени
общие судороги,
сознании и в по
ступор, кататон
ность и злобнос
трикулярного в
мышей Haley и
Здесь я отра
ний, которые в

никают введенные средства, пройдя из вентрикулярных полостей в субарахноидальное пространство.

Что это за участки? Для выяснения этого Bhattacharya (5) и автор настоящей статьи вводили в вентрикулярные полости анестезированных кошек раствор Локка с метиленовой синью (5). Приток шел из канюлированного бокового желудочка, а отток — из канюлированной большой цистерны. Жидкость не достигает цистерны непосредственно с каудального конца IV желудочка, так как у кошек нет отверстия Magendie и сообщение с субарахноидальным пространством возможно здесь только через отверстия Luschka. На вскрытии оказалось, что ствол головного мозга животного сильно окрашен. Окрашенность простиралась до дорсальной поверхности ствола головного мозга впереди мозжечкового намета, т. е. до дорсальной поверхности четверохолмия. Далее окрашенность тянулась вблизи средней линии как вентральной поверхности затылочного края полушарий головного мозга, так и передней поверхности мозжечка. В эти окрашенные участки головного мозга вводимые интравентрикулярно неанестезированным кошкам вещества проникают, вероятно, также в первую очередь. Фармакологическая чувствительность этих участков нам плохо известна, что мешает окончательно локализовать действие интравентрикулярно вводимых веществ.

Несмотря на то что этим способом вводились различные химические средства, наблюдались большей частью одни и те же формы реакции, а именно: лизание, глотание, слюноотделение, позывы к рвоте и рвота, дефекация, мочеиспускание и учащенное дыхание. В этом нет, пожалуй, ничего удивительного, поскольку все эти средства влияют на один и тот же отдел головного мозга. Удивительно скорее то, что различными средствами все же можно вызвать здесь и другого рода реакции. Некоторые средства вызывают такие двигательные эффекты, как мышечная слабость, нарушение координации, спастический парез или общие судороги, другие же — драматические изменения в сознании и в поведении. У кошек наблюдается сонливость, ступор, кататония, анестезия или, напротив, настороженность и злобность. Сходные результаты после интравентрикулярного введения различных средств наблюдали у мышей Haley и McCormick (17).

Здесь я ограничусь рассмотрением двух из тех состояний, которые вызываются интравентрикулярными инъек-

циями, а именно: а) состояния кататонии или экспериментальной каталепсии и б) нарушенного состояния сознания, напоминающего анестезию или сон.

Кататония, вызванная интравентрикулярной инъекцией антихолинэстераз. Большинство экспериментов проводилось с антихолинэстеразой ДФФ (диизопропил-

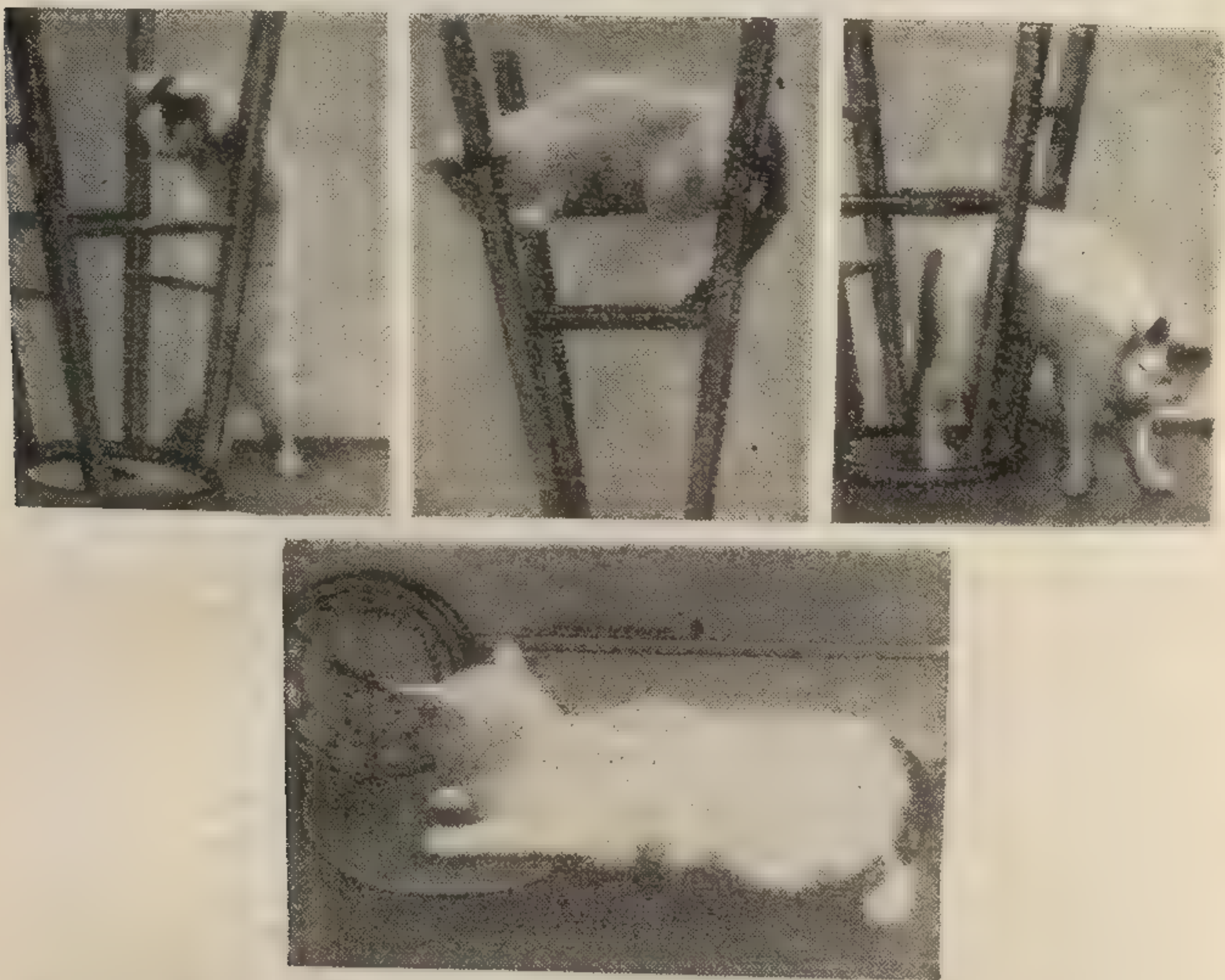


Рис. 2. Кататония, вызванная инъекцией 100 мкг ДФФ в боковой желудочек головного мозга.

фторофосфонат), но аналогичные результаты получались с помощью эзерина и больших доз ацетилхолина. После интравентрикулярного введения ДФФ я и Sherwood наблюдали три стадии, которые частично перекрывали одна другую. В первой стадии кошка как будто ощущала сильный зуд; во второй стадии появлялся повышенный тонус и тремор скелетных мышц; в третьей (последней) возникали изменения в состоянии сознания, развивались ступор и кататония. В этой последней стадии животному можно было придавать различные неестественные положения, которые оно в течение нескольких минут сохраняло. Так,

например, если положить же (рис. 2) в кладни опрокинувшись, положив перед животное без всяких положений. Тем не менее, и если ее не координированы.

Для экспериментального состояния кататонии бульбокапнии, кот 20 до 30 мг на 1 инъекции он дает при дозе в 1 мг. В меньших дозах (1) ского ступора, но изменения поведения и ласковая кошка приближаются, она с или обеими, скали.

Главный синдром, помимо повреждения вер. Вызвать этот синдром бы то ни было чаще можно.

Закономерным тому фармакологический синдром в своеобразным фак прерывает специфический как никотин и ад.

Известно, что в которых формах дций на введение признаков этого по применялся для спустя некоторое шечных вливаний вает у них ночные люцинации (15). им ДФФ мы набл

например, если передняя лапа отводилась кошке за спину, или же (рис. 2) кошку помещали поперек нижней перекладины опрокинутого табурета или ставили на задние лапы, положив передние на верхнюю перекладину, и т. д., то животное без всякого принуждения оставалось в этих положениях. Тем не менее движения кошки не были нарушены, и если ее подталкивали сзади, она делала правильно координированный прыжок.

Для экспериментального приведения животного в состояние кататонии или каталепсии обычно применяют бульбокапнин, который вводят внутримышечно в дозах от 20 до 30 мг на 1 кг веса. При интравентрикулярной же инъекции он дает тот же эффект, как мы установили (11), при дозе в 1 мг. Будучи введен интравентрикулярно в еще меньших дозах (100—200 μ г), он не вызывает кататонического ступора, но при этом возникают кратковременные изменения поведенческого характера. До того послушная и ласковая кошка становится злобной; когда к ней приближаются, она старается ударить одной передней лапой или обеими, скалит зубы, шипит и бьет хвостом.

Главный способ вызвать у животных кататонический синдром, помимо фармакологических средств, состоит в повреждении верхней части ствола головного мозга. Вызвать этот синдром электрической стимуляцией какой бы то ни было части головного мозга, по-видимому, невозможно.

Закономерным является предположение, согласно которому фармакологические средства вызывают кататонический синдром не стимуляцией нервных клеток, а их своеобразным фармакологическим поражением, которое прерывает специфические нервные пути, подобно тому как никотин и ацетилхолин парализуют автономные ганглии.

Известно, что ступор и кататония встречаются при некоторых формах шизофрении. Интересно, что в ходе реакций на введение антихолинэстеразы возникают и другие признаки этого психического заболевания. Когда ДФФ применялся для лечения тяжелой миастении, больные спустя некоторое время стали отказываться от внутримышечных вливаний этого препарата, заявляя, что он вызывает у них ночные кошмары, спутанность сознания и галлюцинации (15). И действительно, у кошек после введения им ДФФ мы наблюдали такие поведенческие симптомы,

которые, по-видимому, нужно приписать чему-то напоминающему галлюцинации. Rowntree, Nevin и Wilson (35) нашли, кроме того, что при шизофрении ДФФ активизирует процесс.

Таким образом, симптомы, наступающие после интравентрикулярной инъекции ДФФ, возникают, очевидно, в результате усиления холинергической нервной активности или избытка ацетилхолина в перивентрикулярном сером веществе. Но это не значит, что эти же явления, если они наблюдаются без применения ДФФ, у больных шизофренией также обусловлены избытком ацетилхолина. Самое большое, что мы можем здесь допустить, это то, что они вызваны нарушением функции тех нервных клеток в перивентрикулярном сером веществе, которые подвергались воздействию со стороны холинергических нейронов.

Анестезия и сноподобные состояния, вызванные интравентрикулярными инъекциями адреналина, норадреналина и хлористого кальция. Давно уже было известно, что введенный в сонную артерию адреналин вызывает «анальгезию» и «сноподобное состояние». В 1914 г. Bass наблюдал дремотное состояние и сон после субарахноидальной инъекции адреналина (4). Этот эффект вторично открыли Leimdorfer и Metzner (24) и Leimdorfer (23). Вводя собакам и кошкам в цистерну большие дозы адреналина или норадреналина, они получали состояния, которые описали как анальгезию, сон или анестезию. Подобный же эффект Leimdorfer получал с помощью многих других симпатомиметических аминов, но не мог его добиться ни с помощью эфедрина, ни с помощью бензедрина.

Нами и Sherwood (9) было обнаружено, что этот эффект может быть получен с помощью сравнительно небольших доз (20—100 мкг) адреналина или норадреналина, если эти амины ввести в латеральный желудочек кошки. Через несколько минут после инъекции кошка приходила в состояние как бы легкой анестезии: без всякого с ее стороны сопротивления ее можно было поворачивать на спину и поднимать за переднюю или заднюю лапу. На уколы булавкой она если и реагировала, то медленно и не делала никаких усилий, чтобы этих уколов избежать. Спустя час этот эффект обычно проходил. Вводя собакам в цистерну адреналин, Reitter (34) вызывал у них анестезию, достаточно глубокую для того, чтобы можно было

производить
ная инъекция
повышенное
сноподобное

Рис. 3. Подобное
50 мкг адрен

Все эти состо
ческих аминов.
мина в III или
сноподобное со
общение Good
лярное введен
тельный, но, по
сообщения был
Bickford и Licht
ное введение эр
17 Биохимия пси

производить хирургические операции. Интравентрикулярная инъекция адреналина мышам вызывала у них сначала повышенное возбуждение и учащение дыхания, а затем снопоподобное состояние (17).



Рис. 3. Подобное анестезии состояние, вызванное инъекцией 50 μ г адреналина в боковой желудочек головного мозга.

Все эти состояния неспецифичны для симпатомиметических аминов. Уже в 1925 г. Hess путем инъекции эрготамина в III или боковой желудочек кошки вызывал у нее снопоподобное состояние. На этом, вероятно, и основано сообщение Goodman и Gilman о том, что интравентрикулярное введение кошкам эрготамина погружает их в длительный, но, по-видимому, нормальный сон. Более поздние сообщения были не столь определенны. Schwarz, Wakim, Bickford и Lichtenheld (37) нашли, что интравентрикулярное введение эрготамина кошкам вызывает у них не сон,

а лишь дремотное состояние, а Haley и McCormick такими же инъекциями вызывали у мышей ступорозное состояние, при котором животные оказывали сопротивление попыткам изменить принятое ими положение (17).

Однако интравентрикулярные введения хлористого кальция вызывают сон или анестезию. Marinesco, Sager, Kreindler (26) вводили его интравентрикулярно под легкой эфирной анестезией кошкам, и спустя час, когда анестезия уже проходила, 1 мг хлористого кальция вызывал сон, продолжавшийся несколько часов. При нашем методе инъекций препарата неанестезированным кошкам эффект появлялся быстрее (12). Спустя несколько минут после введения 0,5 мг хлористого кальция подвижная прежде кошка лежала уже в обычной позе спящего животного, с расслабленными мышцами, суженными зрачками, опущенными веками и откинутой головой. В этом состоянии ее легко было разбудить; она не оказывала никакого сопротивления, но быстро вновь засыпала. Введение 2 мг хлористого кальция вызывало через 20 минут состояние, напоминающее анестезию. В этом состоянии, которое продолжалось от 60 до 90 минут, кошку разбудить уже не удавалось. Но прежде чем достичь такого состояния, животное проходило через фазу тяжелой атаксии, которая наблюдается у кошек также до наступления полной анестезии в результате внутрибрюшинной инъекции пентобарбитона натрия или после внутривенной инъекции хлоралоза. Через полминуты после введения 2 мг хлористого кальция кошка при попытке ходить шаталась, спотыкалась и падала на бок. Такое состояние продолжалось несколько минут, после чего она ложилась. Вначале казалось, что она спит, но ее можно было разбудить, а затем ее реакция на шум становилась все слабее, пока, наконец, не наступало состояние, похожее на анестезию. Помимо этого, вначале наблюдалась сильная брадикардия, продолжавшаяся несколько минут, а ритм дыхания менялся так, как показано на рис. 4. Дыхание, вначале ускоренное, сменялось замедленным, и максимум его замедления совпадал со стадией «полной анестезии». Когда кошка выходила из этого состояния, дыхание постепенно начинало учащаться (рис. 4).

Анестезия и сноподобные состояния, вызываемые интравентрикулярной инъекцией снотворных и анестезирующих средств. Адреналин, норадреналин и хло-



Рис. 4. Изменения дыхания после инъекции

можно проникнуть и падает с мнением, ко физиологи French, V (2): вещества обеих на сознание через п центре стволовой час Первым был испи зирующие свойства текущего столетия (зуются солями магн Для получения глуб подожно или внутр например, Adrian и начальную анесте

ристый кальций не являются средствами ни анестезирующими, ни снотворными. Поэтому мы задались вопросом, что произойдет, если интравентрикулярно ввести небольшое количество какого-нибудь анестезирующего или снотворного вещества (7). Если наступит потеря сознания, то это будет значить, что эти вещества воздействуют на те участки промежуточного и среднего мозга, к которым

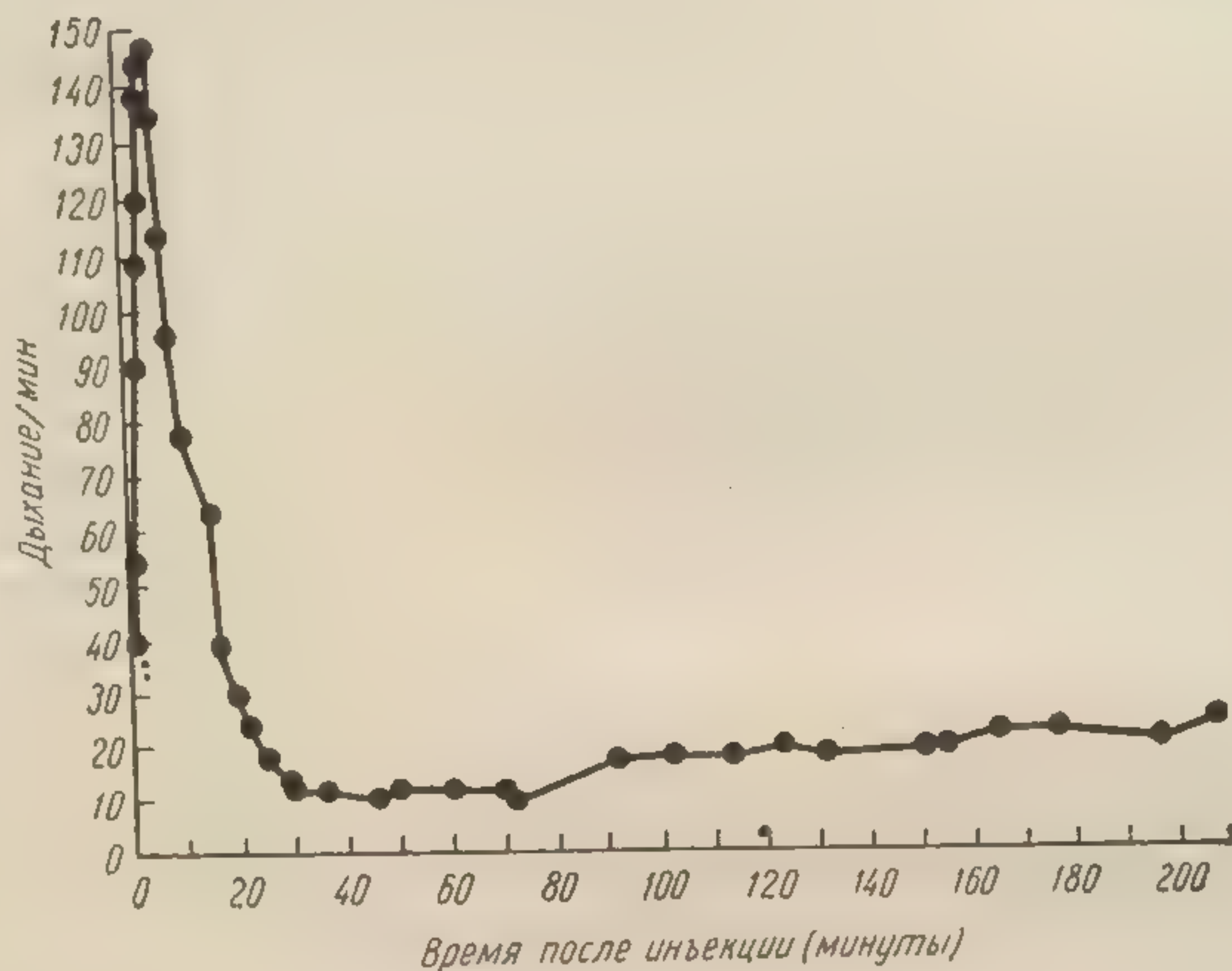


Рис. 4. Изменения дыхания неанестезированной кошки после инъекции 2 мг CaCl_2 в желудочек мозга.

можно проникнуть интравентрикулярным путем. Это совпадает с мнением, которое высказывали некоторые нейрофизиологи French, Verzeano и Magoun, A. и M. G. Arduini (2): вещества обеих указанных категорий воздействуют на сознание через посредство ретикулярной формации в центре стволовой части головного мозга.

Первым был испытан хлористый магний. Его анестезирующие свойства открыли Meltzer и Auer в начале текущего столетия (27—29), и до сих пор физиологи пользуются солями магния для анестезирования животных. Для получения глубокой анестезии приходилось вводить подкожно или внутривенно большие дозы препарата. Так, например, Adrian и Moruzzi (1), чтобы вызвать глубокую начальную анестезию у кошек, вводили подкожно 480 мг

сернокислого магния, что соответствует 380 мг хлористого магния, а Neuwirth и Wallace (30) утверждают, что для получения глубокой анестезии у собак необходима концентрация магния в плазме в количестве 20 мг на 100 мл. При интравентрикулярной инъекции 2—5 мг хлористого магния наступала анестезия, продолжавшаяся 1 час. Один из первых эффектов, появившийся спустя 1—2 минуты после инъекции, выразился в гиперфагии, а затем в состоянии анестезии. При этом отмечалась особая реакция, которую не вызывало ни одно из других испытанных веществ: при прикосновении к голове животное сильно тряслось головой, плотно закрывало веки и прижимало уши. Щекочущее прикосновение карандаша к одному уху вызывало периодические движения обеих ушей, а у одной из кошек даже судорожный спазм.

Следующим подвергся испытанию уретан, которым также пользуются физиологи для анестезии экспериментальных животных. Введенный интравентрикулярно в количестве 20—30 мг, он вызывал сноподобное состояние, но не анестезию. Порой кошка свертывалась в клубок и закрывала глаза, даже если ее помещали в новую обстановку, например на полку. Однако от шума она сразу просыпалась и на мгновение открывала глаза. Можно было также добиться полного пробуждения ее сильным поглаживанием или многократным подниманием с полки. После этого кошка вставала, прохаживалась по комнате, взбиралась на подоконник и начинала смотреть в окно, но через несколько минут снова свертывалась и засыпала. В течение первых минут после инъекции наблюдалась тяжелая атаксия, беспокойство и гиперфагия. Животное жадно набрасывалось, однако, только на мясную пищу, но не прикасалось ни к молоку, ни к воде.

Хлоралоз широко используется как внутривенное анестезирующее средство в экспериментах с кошками. Для получения хирургической анестезии необходимо от 70 до 80 мг препарата на 1 кг веса. Отличительная особенность хлоралозной анестезии состоит в появлении сверхвозбудимости. Известно, что легкий удар по лапе анестезированной кошки вызывает сильное подергивание всей ноги, а сильный шум или стук по операционному столу могут вызвать судорожный припадок.

При интравентрикулярном введении хлоралоза обычно наступает состояние, напоминающее анестезию. Вслед за

введением эт
минут наблю
анестезия с 3
нием зрачко
ти полным у
рефлексов. Ч
кратилось, и
ческое масси
лось. Более 5
кой анестезии
«сверхактивну
атаксии и нев
наблюдалась
инъекции, пос
животного уж
оказалось, что
магния и урет
гиперфагию. Х
проверен.

При интра
наступало пох
1½—2 часа. В
перфагия, атак
кроме того, не
наступала спус
минут до появ
покойство пред
нут после инъе
зались заснувш
шума, проявля
быстрыми пово
вперед, то, под
Одна кошка пр
черного пятны
не смогла из-за
В более поздней
более или мене
возбудимость, ч
доза. Удар по л
вал общий силь
а иногда живот
возбудимости и
рефлексов. По

введением этим путем дозы в 4 мг в течение нескольких минут наблюдалась атаксия, а затем наступила глубокая анестезия с замедленным дыханием, щелеобразным сужением зрачков, выдвиганием мигательной перепонки и почти полным угасанием конъюнктивального и роговичного рефлексов. Через $\frac{3}{4}$ часа после инъекции дыхание прекратилось, и в течение около 2 часов применялось ритмическое массирование груди, пока дыхание не восстановилось. Более 5 часов кошка находилась в состоянии глубокой анестезии. После этого она стала обнаруживать «сверхактивную реакцию пробуждения»; при тяжелой атаксии и невозможности ни ходить, ни стоять, ни сидеть наблюдалась особая прожорливость, которой не было до инъекции, поскольку миска с пищей находилась в клетке животного уже до начала эксперимента. Впоследствии оказалось, что интравентрикулярное введение хлористого магния и уретана (но не адреналина) вызывает такую же гиперфагию. Хлористый кальций в этом отношении еще не проверен.

При интравентрикулярном введении 1—2 мг хлоралоза наступало похожее на анестезию состояние, длившееся $1\frac{1}{2}$ —2 часа. Вслед за инъекцией обычно появлялись гиперфагия, атаксия и беспокойство. Кошки становились, кроме того, необыкновенно ласковыми. Иногда гиперфагия наступала спустя 30 секунд после инъекции, за несколько минут до появления атаксии, иногда же атаксия и беспокойство предшествовали гиперфагии. Через 10—15 минут после инъекции кошки успокаивались, ложились и казались заснувшими, но быстро пробуждались от внезапного шума, проявляя какую-то растерянность: то озирались с быстрыми поворотами головы, то неподвижно смотрели вперед, то, подняв голову, пристально смотрели на стену. Одна кошка пришла в возбужденное состояние по поводу черного пятнышка на стене и пыталась «достать» его, но не смогла из-за тяжелой атаксии и снова успокоилась. В более поздней стадии, когда реакция на внезапный шум более или менее исчезала, кошки проявляли ту же сверхвозбудимость, что и после внутривенной инъекции хлоралоза. Удар по полке, на которой находилась кошка, вызывал общий сильный, почти судорожный спазм всего тела, а иногда животное подпрыгивало вверх. Это повышение возбудимости наблюдалось и в отношении сухожильных рефлексов. Попытки изменять положение животного

встречали повышенное сопротивление, указывавшее на усиление мышечного тонуса. При этих дозах хлоралоза реакции на пощипывание или на покалывание уха или на сильное сжатие задней ноги обычно не исчезают, но ослабевают, хотя внешне создается впечатление, что животное находится в состоянии глубокой анестезии.

На нескольких кошках хлоралоз был испытан в дозах менее 1 мг. Интравентрикулярная инъекция 0,2 мг также вызывала вначале гиперфагию, атаксию и беспокойство; кошки и здесь становились ласковыми, но после этого наступало состояние, напоминавшее скорее сон, чем анестезию.

Когда кошки анестезируются внутривенным введением хлоралоза, то обычно не обращают внимание на то, появляются ли в начальной стадии те эффекты, которые характерны для интравентрикулярной инъекции, и прежде всего гиперфагия. То же самое следует сказать и о других анестезирующих средствах. Для того чтобы выяснить это, мы вводили внутривенно хлоралоз кошкам, которые перед инъекцией были хорошо накормлены. Тотчас же после инъекции кошек сажали обратно в их клетки, в которых находилось по три миски: с мясной пищей, с молоком и с водой. Результаты были те же, что и после интравентрикулярной инъекции. Кошка, которой было введено 30 мг на 1 кг веса, принялась есть тотчас же после инъекции, хотя у нее наблюдалась выраженная атаксия и возбуждение. Ела она, однако, только в течение 2 минут, после чего легла на бок в полуанестезированном состоянии, однако продолжала реагировать на шум. Две кошки, которым было введено по 10 мг на 1 кг веса, также стали есть немедленно после инъекции, причем ели они жадно и непрерывно — одна в течение 18 минут, другая в течение 10 минут. После этого одна кошка в течение 4 минут пила молоко, а другая в течение 6 минут пила воду, что редко наблюдалось при введении хлоралоза интравентрикулярным путем. Во время еды и питья появлялась сильная атаксия, а когда кошки переставали пить, они становились необыкновенно ласковыми и игривыми, несмотря на атаксию и на периодически наступавшее беспокойство. Затем развивалось выраженное возбуждение. При внутривенном введении препарата в дозе 4 мг на 1 кг веса гиперфагия не наблюдалась. Другие анестезирующие средства с точки зрения этого эффекта пока не испытывались.

Барбитураты
травентрикулярно
только в сильной
количества могут
тельно рН оказыва
1,2—1,5 мг в 0,3
пентотал вызыва
чаях — сон. Иногда
вначале всегда по
фагия.

Вероятное
трикулярно в
является одним
эти вещества т
ловного мозга,
торые эффекты
средства прони
ство?

Изменения в
объясняются дейс
щихся в области д
нии — действием
III желудочка и
(18) известно, что
центр, электричес
стояние, ничем не
У человека бессоз
ством функций пр
(22), Brower (7),
тальные поврежд
системы ствола т
рушения, напоми
инъекций (3, 13,

Вышеуказанн
лярным путем в
малых размеров
ствуют на эпенд
ции. Если предп
ка и сильвиева в
расстояние в ве
они действовали
формации и изм
бы объяснить де

Барбитураты казались вначале непригодными для интравентрикулярной инъекции, так как они растворимы только в сильной щелочи. Однако при $pH=8$ небольшие их количества могут быть растворены, и при таком приблизительно pH оказалось возможным вводить их в дозах 1,2—1,5 мг в 0,3 мл раствора. В этих дозах нембутал и пентотал вызывали иногда анестезию, а в отдельных случаях — сон. Иногда же эти состояния не возникали, но вначале всегда появлялась атаксия, беспокойство и гиперфагия.

Вероятное место воздействия интравентрикулярно вводимых средств. Вопрос об этом является одним из самых главных. Действуют ли эти вещества только в определенных участках головного мозга, т. е. в его полостях, или же некоторые эффекты вызываются уже после того, как эти средства проникнут в субарахноидальное пространство?

Изменения в деятельности сердца и дыхания легко объясняются действием со стороны центров, локализуемых в области дна IV желудочка, а изменения в сознании — действием на структуры, расположенные вокруг III желудочка и силвиева водопровода. Из работы Hess (18) известно, что в боковой части III желудочка имеется центр, электрическое раздражение которого вызывает состояние, ничем не отличающееся от естественного сна. У человека бессознательное состояние связано с расстройством функций промежуточного мозга [Jefferson и Johnson (22), Brower (7), Penfield (31)], а у животных экспериментальные повреждения некоторых отделов ретикулярной системы ствола головного мозга вызывают различные нарушения, напоминающие эффекты интравентрикулярных инъекций (3, 13, 20, 31, 32).

Вышеуказанные вещества вводились интравентрикулярным путем в небольших количествах, но вследствие малых размеров мозговых желудочков кошки они воздействуют на эпендиму в сравнительно высокой концентрации. Если предположить, что через эпендиму III желудочка и силвиева водопровода они проникают на какое-то расстояние в вещество головного мозга, то в этом случае они действовали бы на каудальные части ретикулярной формации и изменения в состоянии сознания можно было бы объяснить действием на эту структуру. Такое объясне-

ние соответствовало бы современным взглядам на функцию ретикулярной формации головного мозга.

Что касается повышенной возбудимости, столь заметной после интравентрикулярного введения хлоралоза, то она также могла бы быть объяснена влиянием на ретикулярную формацию или, точнее, говоря, на те ее отделы, которые называются «облегчающей ретикулярной формацией». Непосредственная стимуляция этих отделов вызывает повышение разгибательных рефлексов (38). У кошек, у которых в результате комбинированных поражений тормозящих корковых и подкорковых участков (снижающих спинномозговую двигательную активность) отмечались спастические явления и гиперрефлексия, повышенные разгибательные рефлексy снижались почти до нормального уровня после того как облегчающая система ствола головного мозга подвергалась вторичным повреждениям (36). Вызываемую интравентрикулярным введением хлоралоза повышенную возбудимость можно объяснить аналогичным образом, т. е. как проявление возбуждения облегчающей ретикулярной формации (в результате проникновения вещества через эпендиму III желудочка и силвиева водопровода). Нельзя, однако, исключить возможность добавочного блокирующего действия хлоралоза на ингибирующие участки, которые подавляют спинномозговую двигательную активность.

Локализация механизма атаксии, вызываемой интравентрикулярной инъекцией, требует дальнейших исследований. Нет необходимости в том, чтобы анестезирующие средства поступали сначала в субарахноидальное пространство и действовали с внешней поверхности мозжечка. Это предполагало бы высокую фармакологическую чувствительность этой поверхности, а оснований для такого предположения нет. Атаксия вполне может возникать в результате воздействия указанных средств «изнутри» головного мозга.

Гиперфагия как результат интравентрикулярного введения всех испытанных до сих пор анестезирующих и снотворных средств, часто наблюдавшаяся уже в течение первых 30 секунд после инъекции, может быть обусловлена воздействием на подбугорные структуры через III желудочек.

Hess (20) показал, что во время и непосредственно после стимуляции некоторых зон подбугорья, примыкаю-

щих к срединной
мая потребность
Они жадно съеда
лакали молоко, к
ших эксперимент
ли кусание нессе
убирали, кошка л
тогда, когда он п
наблюдения не со
Hess. Тем не мен
были, вероятно, о
отделы подбугорья

В заключение
хлоралоза, а име
вости после интр
McLean (25) опис
после электрическ
нова рога. После т
гивается, мурлыка
ски выражает свое
нии к нему экспе
ствует тому, кото
лярного введения
алоз легко может
не той, которую
образует затылочн
вокруг заднего кр
быть достигнута
или «извне», после
ноидальное простр
введения в мозго
вентрикулярных п
срединной линии
части центрально
мие, т. е. наружно
и игривое поведе
является, вероятно
этот отдел мозга.
Заключение
нии различные ф
интравентрикуляр
средств представл
рассматривалась

щих к срединной линии, у кошек появлялась непреодоли-
мая потребность кусать и грызть несъедобные предметы.
Они жадно съедали брошенное им мясо и столь же жадно
лакали молоко, к которому прежде не прикасались. В на-
ших экспериментах с хлоралозом мы лишь один раз виде-
ли кусание несъедобных предметов: когда миску с пищей
убирали, кошка принималась грызть карандаш, но только
тогда, когда он подносился к ней. Таким образом, наши
наблюдения не совсем совпадают с теми, которые описал
Hess. Тем не менее, в обоих случаях в процесс вовлечены
были, вероятно, одни и те же или близкие друг к другу
отделы подбугорья.

В заключение несколько слов об еще одном эффекте
хлоралоза, а именно о появлении у кошек особой ласко-
вости после интравентрикулярной инъекции. Недавно
McLean (25) описал поведенческие изменения у кошек
после электрического раздражения гиппокампа или аммо-
нова рога. После тщательного умывания «животное вытя-
гивается, мурлыкает, поводит передними лапами и всяче-
ски выражает свое удовольствие, особенно при приближе-
нии к нему экспериментатора». Это поведение соответ-
ствует тому, которое наблюдается после интравентрику-
лярного введения хлоралоза. Введенный этим путем хлор-
алоз легко может достигнуть одной части гиппокампа, но
не той, которую стимулировал McLean, а той, которая
образует затылочно-средний край полушария и затыбается
вокруг заднего края мозолистого тела. Эта часть может
быть достигнута «изнутри», т. е. из боковых желудочков,
или «извне», после того как хлоралоз поступил в субарах-
ноидальное пространство. Как уже было сказано по поводу
введения в мозговые желудочки метиленовой сини, вне
вентрикулярных полостей окрашивание происходит близ
срединной линии вентральной поверхности затылочной
части центрального полушария, закрывающего четверохол-
мие, т. е. наружной поверхности аммонова рога. Ласковое
и игривое поведение кошки сразу же после инъекции
является, вероятно, эффектом воздействия хлоралоза на
этот отдел мозга.

Заключение. С точки зрения проблемы шизофре-
нии различные формы нарушения сознания вследствие
интравентрикулярного введения фармакологических
средств представляют интерес потому, что и шизофрения
рассматривалась как своеобразная форма расстройства

сознания. Так, например, Brain (6) заканчивает свою работу о нормальном и патологическом сне следующими словами: «На уровне расстройства мозговых функций нет разницы между нарколептическим галлюцинозом и галлюцинаторным психозом типа интоксикационного делирия или даже шизофрении. Нарколептическому состоянию свойственна, правда, обратимость, но из состояния галлюциноза также можно вывести. Судорожная терапия представляет собой, быть может, лишь грубый способ пробуждения больного шизофренией. Как бы то ни было, ясно, что галлюцинации принципиально однородны со сновидениями, а сновидения — с галлюцинациями. Во время сна все мы во власти временного безумия, а часы нашего бодрствования являются лишь светлыми промежутками».

ЛИТЕРАТУРА

1. Adrian E. D. a. Moruzzi G. J. Physiol., 1939, 97; 1153—199.
2. Arduini A. a. Arduini M. J. Pharmacol., 1954, 110; 76—85.
3. Bailey P. J. Nerv. Ment. Dis., 1948, 10; 336—339.
4. Bass A. Z. ges. Neurol. Psychiat., 1914, 26; 600—601.
5. Bhattacharya B. K. B. a. Feldberg W. Brit. J. Pharmacol., 1958.
6. Brain W. R. Brit. Med. J., 1939, 2; 51—53.
7. Brower B. J. Neurol., Neurosurg., Psychiat., 1950, 13; 16—23.
8. Feldberg W. J. Physiol., 1958.
9. Feldberg W. a. Sherwood S. L. J. Physiol., 1953, 120; 3P—5P.
10. Feldberg W. a. Sherwood S. L. J. Physiol., 1954a, 123; 148—167.
11. Feldberg W. a. Sherwood S. L. J. Physiol., 1954b, 125; 488—500.
12. Feldberg W. a. Sherwood S. L. J. Pharmacol., 1955, 10; 371—374.
13. Feldberg W. a. Sherwood S. L. J. Physiol., 1939; 408—416.
14. French J. D. a. Magoun H. W. Arch. Neurol. Psychiatr., 1952, 68; 591—604.
15. Goodman L. S. a. Gilman A. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 1941.
16. Grob D., Liliental J. L., jr., Harvey A. M. a. Jones B. E. Bull. Johns Hopkins Hosp., 1947, 81; 217—244.
17. Haley T. J. a. McCormick W. G. Brit. J. Pharmacol., 1957, 12; 12—15.

18. Hess W. R. Schw.
19. Hess W. R. Helv.
20. Hess W. R. Hypo.
21. Ingram W. R. a.
22. Jefferson B. a.
23. Japon, 1950, 53; 30.
24. Leimdorfer A.
25. McLean P. D. A.
26. Marinesco G., Psychiat., 1929, 11.
27. Meltzer S. J. a.
28. Meltzer S. I. a.
29. Meltzer S. J. a.
30. Neuwirth I. a. V.
31. Penfield W. Ar.
32. Ranson S. W. H.
33. Ranson S. W. a.
34. Reitter H. Der.
35. Rowntree D. W.
36. Schreiner L., L.
37. Schwarz B. E., Neurol. Psychiatr.
38. Sprague J. M., goun H. W. J.

18. Hess W. R. Schweiz. Arch. f. Neurol. u. Psychiat., 1925, 16; 36—55.
19. Hess W. R. Helv. physiol. acta, 1944, 2; 305—344.
20. Hess W. R. Hypothalamus and thalamus.
21. Ingram W. R. a. Ranson S. W. Arch. Neurol. Psychiatr., 1934, 31; 987—1006.
22. Jefferson B. a. Johnson R. Folia Psychiatr. et Neurol. Japon, 1950, 53; 306—319.
23. Leimdorfer A. J. Physiol., 1950, 98; 62—71.
24. Leimdorfer A. a. Metzner W. R. Am. J. Physiol., 1949, 157; 116—121.
25. McLean P. D. A. M. A. Arch. Neurol. Psychiatr., 1957, 78; 128—142.
26. Marinesco G., Sager O. a. Kreindler A. Z. ges. Neurol. Psychiatr., 1929, 119—227—306.
27. Meltzer S. J. a. Auer J. Am. J. Physiol., 1905, 14; 366—388.
28. Meltzer S. I. a. Auer J. Am. J. Physiol., 1906, 15; 387—413.
29. Meltzer S. J. a. Auer J. Am. J. Physiol., 1908, 21; 400—413.
30. Neuwirth I. a. Wallace G. B. J. Physiol., 1929, 35; 171—187.
31. Penfield W. Arch. Neurol. Psychiatr., 1952, 67; 178—198.
32. Ranson S. W. Harvey Lect., 1936, 32; 92—121.
33. Ranson S. W. a. Ingram W. R. Am. J. Physiol., 1932, 101; 690—696.
34. Reitter H. Der Anaesthetist. 1957, 6; 131—135.
35. Rowntree D. W., Nevin S. a. Wilson A. J. Neurol., Neurosurg. Psychiatr., 1950, 13; 47—62.
36. Schreiner L., Lindsley D. B. a. Magoun H. W. J. Neurophysiol., 1949, 12; 207—216.
37. Schwarz B. E., Wakim K. G. a. Lichtenheld F. R. Arch. Neurol. Psychiatr., 1956, 75; 83—90.
38. Sprague J. M., Schreiner L. H., Lindsley D. B. a. Magoun H. W. J. Neurophysiol., 1948, 11; 501—507.

III. НЕВРАМИНОВАЯ КИСЛОТА В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

Samuel Bogoch

Невраминовая кислота, которую выделил и описал Klenk в 1941 г. (19), встречается в различных биологических жидкостях как составная часть мукопротеинов (2, 4, 20, 21, 24, 25, 26) и как составная часть макромолекулы гликолипидганглиозида головного мозга. О метаболизме и функции невраминовой кислоты почти ничего неизвестно, а структура ее не вполне установлена. Основание кислоты может ацетилизироваться с образованием О- или N-ацетилгликозидной связи. Vlix описал также гликолилневраминовую кислоту (3).

Наши недавние исследования (5—11) показали, что вещества, содержащие невраминовую кислоту, могут участвовать в мембранных, рецепторных и защитных функциях центральной нервной системы. Для этих функций был предложен термин «система барьерных антител» (barrier antibody system) (7, 11). Краткое разъяснение покажет, что эта система может иметь особое значение с точки зрения физиологических проблем психозов.

Структура ганглиозида головного мозга. Ганглиозиды головного мозга впервые были описаны в 1942 г. (17), причем было показано, что они содержат невраминовую кислоту, жирную кислоту, сфингозин, тексозный и гексозаминовый компоненты.

Последние не были полностью охарактеризованы, а о том, как они соединяются с образованием макромолекулы гликолипида, вообще ничего не известно. Исследования очищенного ганглиозида мозга (5, 8, 9, 10) позволили нам определить структуру повторяющегося элемента.

Этот повторяющийся элемент полимеризован в макромолекулу (минимальный молекулярный вес 250 000). Так как здесь не место вдаваться в подробности, укажем лишь на несколько особенностей этой структуры. Около 30%

веса этой макромолекулы приходится на невраминовую кислоту; структурная единица содержит две молекулы галактозамина и три — невраминовой кислоты. Глюкозаминны обнаружены не были; из тексоз найдены исключительно глюкоза и галактоза; в сочетании со сфингозином встречается только глюкоза. Последнее обстоятельство указывает, что основной структурной единицей ганглиозида головного мозга является цереброзид (тексоза — сфингозин — жирная кислота), в данном случае глюкостероцереброзид. Это представляет особый интерес, так как глюкоцереброзид, содержащий стеариновую кислоту, до сих пор еще не был описан (теперь этому веществу дано название ганглиоцереброзид), а обнаружение его открывает новые возможности биосинтеза ганглиозида мозга. Так как свободный глюкоцереброзид если и встречается в головном мозгу, то редко (обычно цереброзид содержит галактозу), то представляется вероятным, что он используется как строительный материал для образования мозгового ганглиозида.

Было также показано, что два ганглиоцереброзида каждой повторяющейся структурной единицы соединены одной молекулой тексозы. Эта двойная единица выделена и названа ганглиодидцереброзидом (9).

Ганглиозид головного мозга является первым макромолекулярным глюколипидом, структура которого изучена достаточно подробно. Следует отметить, что его составные части, растворимые в воде и в липидах, расположены на противоположных полюсах молекулы (см. рис. 2). Это вещество может выполнять чрезвычайно важные функции, способствуя взаимодействию растворимых в воде компонентов с тканевыми жидкостями, а растворимых в липидах — с веществом клеток.

Взаимодействие ганглиозида головного мозга с вирусами. Исследования нашей лаборатории показали, что ганглиозид головного мозга можно рассматривать как естественный субстрат, инфицируемый невротропными вирусами (6).

Hirst описал взаимодействие вирусов с эритроцитами (15, 16), а ряд исследований показал, что агглютинация эритроцитов вызывается вирусами. Gottschalk (13, 14) и Klenk (18) доказали, что невраминовая кислота отщепляется от мукопротеинов, соединяясь с вирусом. На этом основании пытались установить химическую связь вируса

с субстратом. Однако, к сожалению, сделать этого пока не удалось ввиду того, что структура как мукопротеиновых субстратов, так и самого вируса все еще изучена недостаточно. Уточнение строения мозгового ганглиозида имело бы большое значение для выяснения вопроса, действительно ли очищенный ганглиозид может взаимодействовать с вирусом. Будучи естественным субстратом, он мог бы послужить моделью и для изучения взаимодействия его с инфицирующим вирусом.

Свободный от примесей ганглиозид (молекулярный вес около 250 000), схематическая структура которого приведена на рис. 2, в концентрациях порядка 0,3 мкг, ингибирует гемагглютинацию, вызываемую вирусом гриппа PRS (6). Кристаллическая невраминовая кислота не обладает ингибирующим действием, несмотря на то что она же со следами галактозамина действует как ингибитор (в концентрациях, однако, более высоких, чем концентрация интактного ганглиозида головного мозга). Остаток молекулы ганглиозида, сохранившийся после того как большая часть невраминовой кислоты (и лишь $\frac{1}{3}$ галактозамина) была удалена при гидролизе, не обладал ингибирующим действием. По-видимому, для взаимодействия с вирусом необходимо соединение невраминовой кислоты с галактозамином. Исходя из структуры ганглиозида, а также из ряда других данных (22), мы пришли к заключению о существовании двухступенчатого механизма вирусной инфекции клетки. Он состоит в связи вируса с субстратом и введении вирусом его дезоксирибонуклеиновой кислоты в клетку. Указанные исследования делают весьма правдоподобным предположение о том, что ганглиозид действительно может выполнять функции передатчика в оболочках нервных клеток.

Невраминовая кислота в спинномозговой жидкости. Невраминовая кислота изучалась также в спинномозговой жидкости человека. Для определения этой кислоты в спинномозговой жидкости применялся с некоторыми модификациями орциноловый метод (19). В качестве стандарта была использована кристаллическая невраминовая кислота, полученная гидролизом очищенного ганглиозида [подробное описание этого метода приведено в другой работе (11)].

Содержание невраминовой кислоты было исследовано у 195 лиц, взрослых и детей, здоровых и больных, стра-

дающих рас-
других систе-
росту концен-
с процессам
летнего возр-
вой кислоты
ных детей —
дающих шиз-
кислоты прев-
туемых с кт-
лось на уров-
Среднее соде-
говой жидкос-
не страдающ-
кально-депрес-
чем у больны-
у взрослых бо-

СОДЕРЖАНИЕ

Больные психоп-
Дети в больниц-
типа То же
Взрослые психич-
ные (кроме
нии)
Взрослые больны-
ницах общего

Для сколько-
гностической т-
увеличить чис-
себя внимание
у больных с к-
в острых, нача-
с длительность
когда такой св-

дающих расстройствами функций нервной системы или других систем. С возрастом обнаруживается тенденция к росту концентрации этой кислоты, что говорит о ее связи с процессами созревания. Примерно у 50% детей до семилетнего возраста было найдено от 12 до 40 μ г невраминовой кислоты на 1 мл спинномозговой жидкости, а у остальных детей — от 40 до 62 μ г на 1 мл. У 92,5% всех не страдающих шизофренией (старше 7 лет) содержание этой кислоты превышало 40 μ г на 1 мл, а у 93,1% всех испытуемых с клиническим диагнозом шизофрении оно оказалось на уровне 40 μ г на 1 мл или ниже (см. таблицу). Среднее содержание невраминовой кислоты в спинномозговой жидкости у стационаризованных психически больных, не страдающих шизофренией (включая больных маниакально-депрессивным психозом), было значительно выше, чем у больных шизофренией, но несколько ниже, чем у взрослых больных в больницах общего типа.

СОДЕРЖАНИЕ НЕВРАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ В СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ

	Возраст в годах	Число больных	Невраминовая кислота в μ г/мл	
			медианное	среднее
Больные шизофренией . . .	20—63	29	36,0	35,5
Дети в больницах общего типа	0,2—6	72	43,0	42,3
То же	7—15	29	45,5	47,0
Взрослые психически боль- ные (кроме шизофре- нии)	16—61	19	49,0	51,6
Взрослые больные в боль- ницах общего типа . . .	20—86	46	55,0	58,3

Для сколько-нибудь определенного заключения о диагностической ценности этих данных необходимо, конечно, увеличить число обследованных больных. Обращают на себя внимание низкие цифры невраминовой кислоты у больных с клиническим диагнозом шизофрении (как в острых, начальных стадиях, так и в хронических случаях с длительностью свыше 10 лет). В тех немногих случаях, когда такой связи не обнаружено, были, может быть, до-

пущены диагностические ошибки, не говоря уже о том, что этот диагноз мог охватывать не один тип патологического процесса. Если эти наши предложения верны, то следует скорее удивляться тому, что по крайней мере для одного параметра связь между содержанием невраминовой кислоты в спинномозговой жидкости и шизофренией подтвердилась в 93% случаев. Возможно, что выявление подобного рода связи побудит предпочесть концепцию единого патологического процесса.

Различные авторы, используя многочисленные исследования крови и мочи, стремились выявить обменные расстройства, характерные для шизофрении, но никто не сумел убедительно доказать наличие какого-либо принципиально существенного химического нарушения в центральной нервной системе. Новые перспективы в этом направлении открывает, по-видимому, факт установления пониженного содержания невраминовой кислоты в спинномозговой жидкости у больных шизофренией.

Как мы уже отметили, увеличение концентрации невраминовой кислоты с возрастом указывает на ее связь с процессами созревания. Низкий уровень этой кислоты у взрослых, больных шизофренией, с которым может сравниться лишь уровень ее у детей до семилетнего возраста, является, быть может, показателем химической незрелости нервной системы у этих больных.

Talbot с сотрудниками сообщили, что у мальчиков и девочек между 7—8 годами жизни экскреция 17-кетостероидов обнаруживает тенденцию к росту в сторону показателей, характерных для взрослых (28), а Nathanson и др. показали, что в этом же возрасте растет и экскреция эстрогенов (23). С психоаналитической точки зрения в этой возрастной группе как раз и начинался латентный период. По данным Pollack и Goldfarb (27), особые перцепционные навыки, обнаруживаемые тестом «лицо — рука», приобретаются приблизительно именно в этом возрасте; дети, больные шизофренией, старше 7 лет проявляют здесь беспомощность, характерную для детей до 7 лет.

Наличие невраминовой кислоты, являющейся циркулирующим компонентом центральной нервной системы, связь ее с белками спинномозговой жидкости и изменчивость ее концентрации наряду с классической концепцией фиксированного гемато-энцефалического барьера указы-

вают на связь с
антител. Для об-
нентов — фикса-
гается термин
этой системы за-
тельной внутрен-
«барьера» выра-
рее эффект акти-
Задержка хи-

нией должна, ес-
ческого развити-
ерных антител»
тельную среду го-
этой системы до-
ции, выражающ-
под влиянием ра-
ной секреции а-
ский гемато-энц-
в этих условиях
средственно свя-

Ввиду этого
«причинными ан-
какие-то особые
межуточные ве-
головной мозг, з-
мальные внутри-
самым приводят
лее, усматриват-
ческое начало
ствием «связанн-
«систему барьер-
стемы означала
положенность к

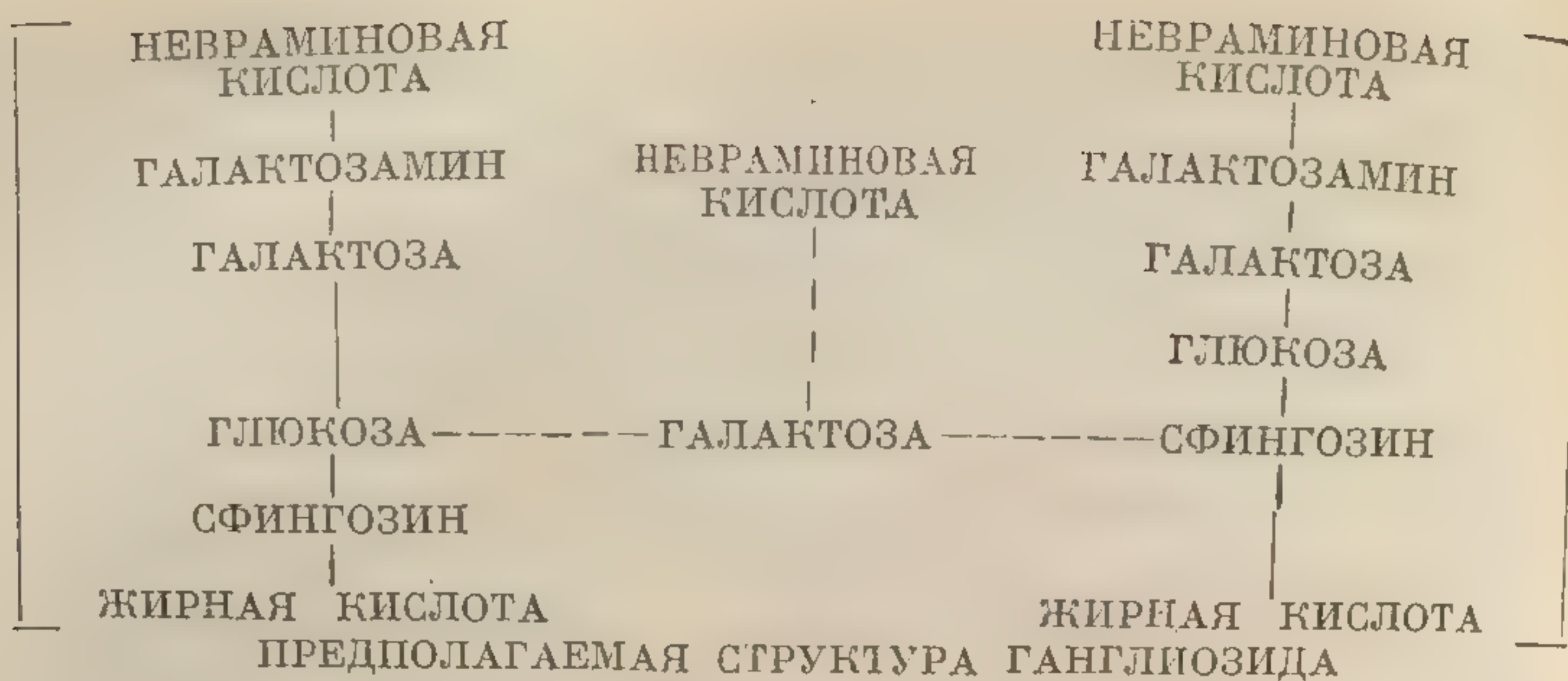
В пользу это-
ства. Во-первых
ских компонент-
а не крови и мо-
ты различных
суется с общеп-
тов созревания
ниями; в-третьи-
строить такие р-
эксперименталь-

вают на связь циркулирующего компонента с функциями антител. Для обозначения этих обоих барьерных компонентов — фиксированного и циркулирующего — и предлагается термин «система барьерных антител»; функция этой системы заключается в защите и сохранении избирательной внутренней среды головного мозга. Понятие «барьера» выражает здесь не статическую функцию, а скорее эффект активного обмена веществ через оболочку.

Задержка химического созревания у больных шизофренией должна, естественно, совпадать с задержкой психического развития. Если поэтому функция «системы барьерных антител» состоит в том, чтобы сохранять избирательную среду головного мозга, то нарушение деятельности этой системы должно являться причиной дезорганизации, выражающейся в психотическом состоянии. Так как под влиянием различных стрессов, воспалений и повышенной секреции адренокортикоидов нарушается классический гемато-энцефалический барьер (1), то возникающие в этих условиях психотические явления должны быть непосредственно связаны со снижением барьерных функций.

Ввиду этого совершенно незначает предполагать, будто «причинными агентами» шизофренических психозов служат какие-то особые токсины. Возможно, что нормальные промежуточные вещества, которые обычно не проникают в головной мозг, вступая в такой контакт, нарушают нормальные внутри- и вис клеточные обменные процессы и тем самым приводят к дезорганизации функций. Можно, далее, усматривать в возникновении чувства тревоги критическое начало в развитии психоза, порожаемое воздействием связанных с ним физиологических состояний на «систему барьерных антител». Недостаточность этой системы означала бы в этом случае специфическую предрасположенность к психозу.

В пользу этой гипотезы говорят следующие обстоятельства. Во-первых, она опирается на исследование химических компонентов самой центральной нервной системы, а не крови и мочи, в которых концентрируются метаболиты различных тканей организма; во-вторых, она согласуется с общепринятым пониманием психических дефектов созревания и их связи с психопатологическими явлениями; в-третьих, и это самое главное, она позволяет строить такие рабочие гипотезы, которые легко поддаются экспериментальному подтверждению или опровержению.



ЛИТЕРАТУРА

1. Bakay L. The blood-brain barrier, with special regard to the Use of radioactive Isotopes, 1956.
2. Blix G. A. Z. physiol. Chem., 1936, 240, 43.
3. Blix G. A., Lindberg E., Odin L. a. Werner I. Nature, 1955, 175, 340—341.
4. Blix G., Svennerholm L. a. Werner I. Acta Chem. Scand., 1950, 4, 717.
5. Bogoch S. Nature, 1957, 180, 197.
6. Bogoch S. Virology, 1957, 4, 458.
7. Bogoch S. Am. J. Psychiat., 1957, 114, 114.
8. Bogoch S. J. Am. Chem. Soc., 1957, 79, 3286—3287.
9. Bogoch S. Biochem. J., 1958, 68, 319—326.
10. Bogoch S. Structure and function of brain ganglioside, 1958.
11. Bogoch S. Arch. Neurol. Psychiatr., 1958.
12. Conforth J. M., Daines M. E. a. Gottschalk A. Proc. Chem., 1957, 25.
13. Gottschalk A. Yale J. Biol. Med., 1954, 26; 352.
14. Gottschalk A. Biochem. et. Biophys. Acta, 1957, 23; 645—646.
15. Hirst G. K. Science, 1941, 94; 22—23.
16. Hirst G. K. J. Exp. Med., 1948, 97; 301—314.
17. Klenk E. Z. Physiol. Chem., 1942, 273, 76.
18. Klenk E., Faillard H. a. Lempfrid H. Z. physiol. Chem., 1955, 301, 235—246.
19. Klenk E. a. Langerbeins H. Z. Physiol. Chem., 1941, 270; 185—193.
20. Klenk E. a. Lauenstein K. Z. Physiol. Chem., 1952, 291, 147—152.
21. Klenk E. a. Stoffel W. Z. Physiol. Chem., 1955, 302, 286—288.
22. Kozloff L. M. Fed. Proc., 1956, 15, 292.
23. Nathanson I. I., Towne L. E. a. Aub S. C. Endocrinology, 1941, 28, 851—870.
24. Odin L. Acta Chem. Scand., 1955, 9, 862—864.
25. Odin L. Acta Chem. Scand., 1955, 9, 714—715.
26. Odin L. a. Werner I. Acta Soc. Med. Upsal., 1952, 57, 227—229.
27. Pollack M., Goldfarb W. Arch. Neurol. Psychiatr., 1957, 77, 635—642.
28. Talbot N. B., Butler A. M., Berman R. A., Rodriguez P. M. a. McLachlan E. A. Am. J. Dis. Child., 1943, 65, 364—375.

IV. ПСИ
ХИ
ЦИ
ПИ

Amede

По самому
видеть психи
ции головного
это за дисфу
психоз есть
синаптическо
Первое из ни
ляет собой а
годаря чему
реключений
чрезвычайно
рационной с
постоянным
соображений
ствительны
например, хи
Поскольку
коммуникаци
способность
передачи вел
ния транскал
зии) с элект
синапсов на
(рис. 1) пок
а также пут
Инъекция ве
к тому, что
концентрации
поступает в

IV. ПСИХОЗ КАК ФУНКЦИЯ НАРУШЕННОЙ ХИМИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ

Amedeo S. Marrazzi

По самому общему определению психоза в нем нужно видеть психические и поведенческие проявления дисфункции головного мозга. Необходимо поэтому установить, что это за дисфункция и какова ее природа. Положение, что психоз есть функция нарушенной химической регуляции синаптической передачи, вытекает из двух соображений. Первое из них состоит в том, что головной мозг представляет собой агрегат обособленных реле или синапсов, благодаря чему его активность (с помощью бесконечных переключений и соединений отдельных единиц) становится чрезвычайно разнообразной и гибкой. В такой коммуникационной системе передача через синапсы подвержена постоянным опасностям, поэтому второе из упомянутых соображений заключается в том, что синапсы весьма чувствительны к разным искажающим воздействиям, как, например, химическим.

Поскольку подлинной мерой правильной работы такой коммуникационной системы, как головной мозг, является способность передачи сообщений, изучение синаптической передачи велось посредством субмаксимального возбуждения транскаллозной системы кошки (при легкой анестезии) с электрозаписью ответов в окончаниях корковых синапсов на контралатеральной стороне. На диаграмме (рис. 1) показаны технические детали эксперимента, а также путь «непосредственно-артериальной» инъекции. Инъекция вещества в общую сонную артерию приводит к тому, что оно нормальным физиологическим путем и в концентрации, достаточной для того, чтобы возник эффект, поступает в ипсилатеральное полушарие мозга. Вместе с

тем концентрация его в крови оказывается недостаточной для того, чтобы вызвать периферические эффекты. Это позволяет изучать центральные эффекты, не осложненные периферическими, которые в результате афферентных воздействий могут модифицировать реакции в централь-

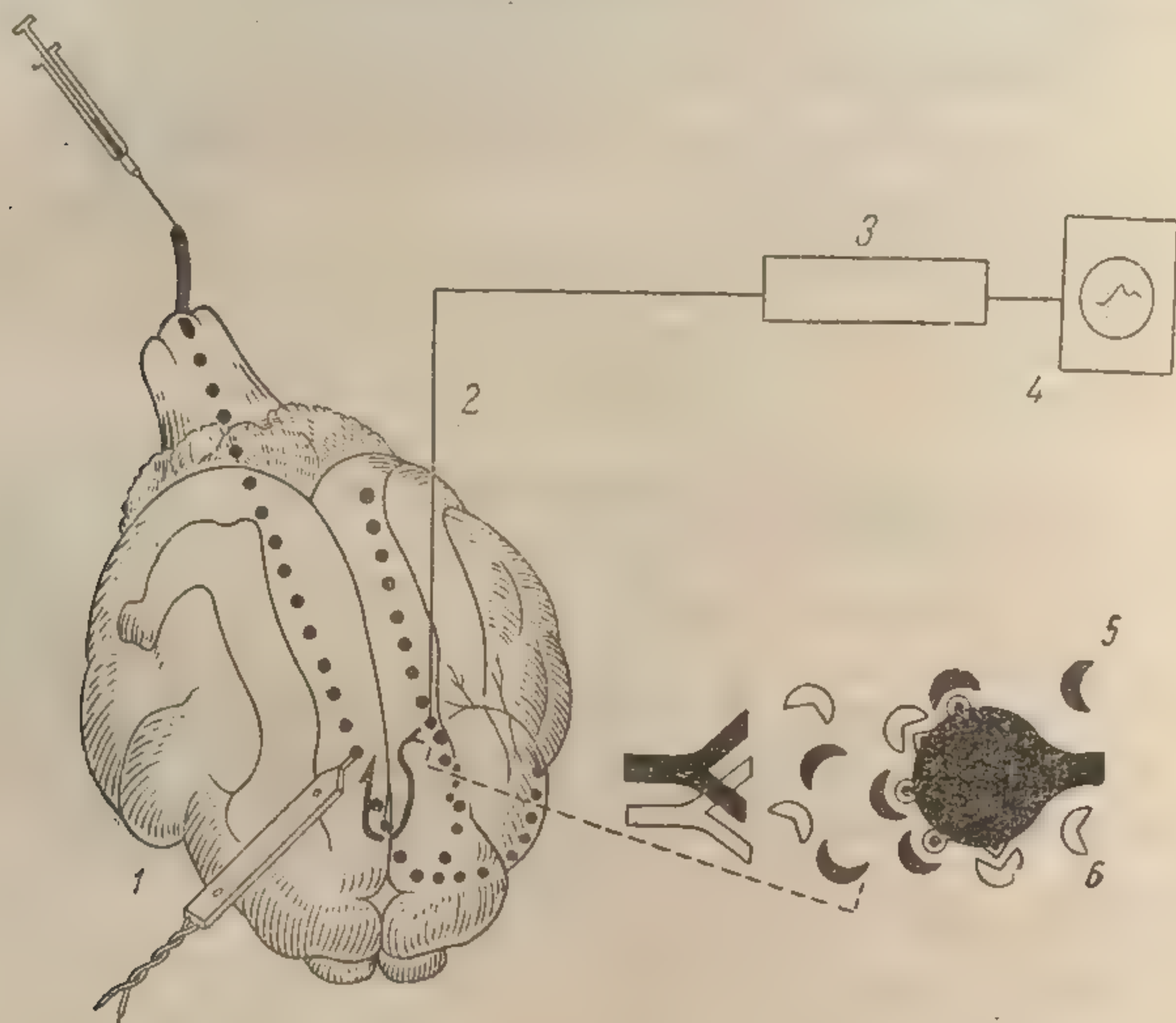


Рис. 1. Схематическое изображение головного мозга. Два нейронных интеркортикальных (транскаллозных) пути. Схема артериально-кровеносного пути для инъектируемого вещества.

1 — стимулирующий электрод; 2 — записывающий электрод; 3 — усилители; 4 — записывающее устройство; 5 — возбуждатель; 6 — ингибитор.

ной нервной системе. Организация эксперимента оказалась весьма удачной прежде всего в том отношении, что полученные данные относились к различным церебральным синапсам, включая корковые, подкорковые и медуллярные (6).

С помощью этого технического метода нам удалось установить, что передача в мозговых синапсах регулируется весьма подвижным равновесием между двумя родами химических веществ, имеющих в головном мозгу млекопитающих: возбуждителями и ингибиторами (рис. 1, внизу справа).

Возбудители
ергичны (8, 9)
лы (10) и γ-ам
рис. 2 показан
и электрокорти
Ингибирующее
ветствует депр
эффект получае

2mV

Рис. 2. Действие
ые потенциалы
тивный электр
доле.
а — контроль; б

артерию 1 μг се
тельные потенци
головного мозга
адреналин — 15 и
чень синаптичес
норадреналином,
ГАМК, 1/15 — адр
дует, что серотон
ингибиторов цере
Экспериментал
новесия с помощью
высший интерес
ловного мозга, та
ством анализа эт
в области поведе
ют нам произведе
обратимые психи
извращенные фор
из наших статей

В подлиннике

Возбудители холинергичны (8), ингибиторы же адренергичны (8, 9), но к последним относятся также индолы (10) и γ -аминомасляная кислота (ГАМК)¹ (12). На рис. 2 показаны эффекты серотонина на вызванный ответ и электрокортикограмма, записанная тем же электродом. Ингибирующее действие на вызванные потенциалы соответствует депрессии на электрокортикограмме. Этот эффект получается уже при введении в общую сонную

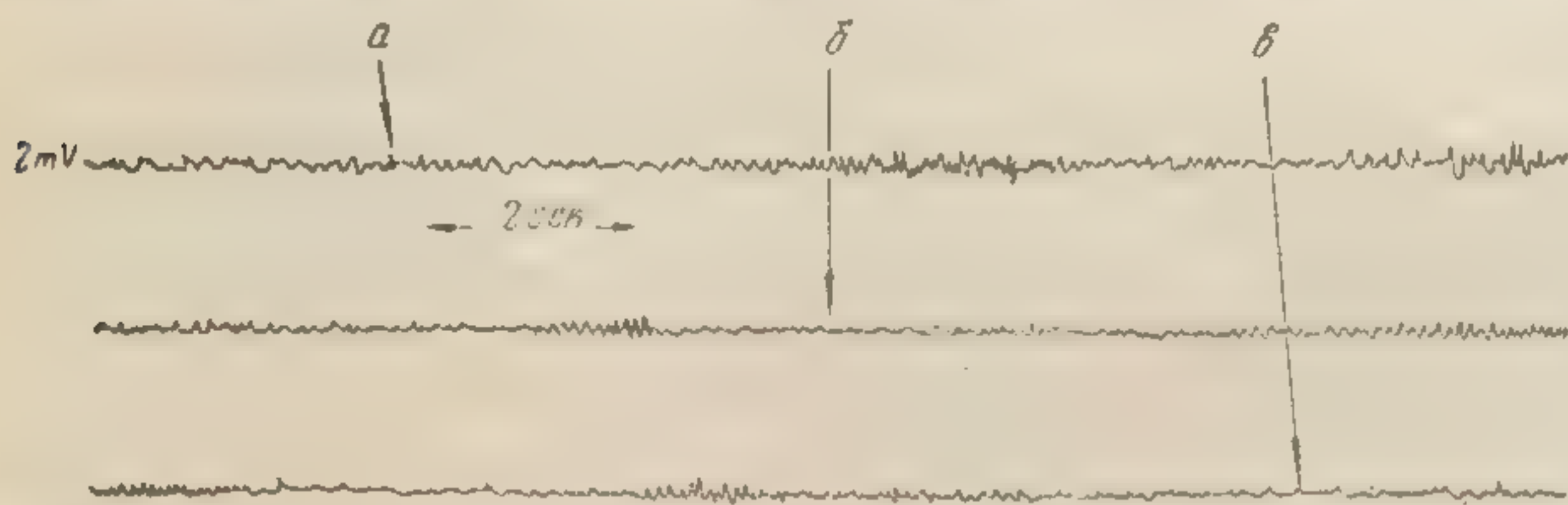


Рис. 2. Действие серотонина на одновременно вызываемые потенциалы и электроэнцефалограмму. Обычный активный электрод на ипсилатеральной супрасильвиевой доле. 5 $\mu\text{г/кг}$ ■ общую сонную артерию.

■ — контроль; б — максимальный эффект; в — восстановление.

артерию 1 $\mu\text{г}$ серотонина (на 1 кг веса тела). Относительные потенции эндогенных синаптических ингибиторов головного мозга таковы: норадреналин — 1, ГАМК — 7, адреналин — 15 и серотонин — 300; иными словами, та степень синаптической ингибиции, которая вызывается норадреналином, может быть вызвана $1/7$ этого количества ГАМК, $1/15$ — адреналина и $1/300$ серотонина. Отсюда следует, что серотонин является одним из самых мощных ингибиторов церебрально-синаптической передачи.

Экспериментальная модификация синаптического равновесия с помощью химических веществ приобретает чрезвычайный интерес с точки зрения понимания функции головного мозга, так как она является весьма ценным средством анализа этих функций и изучения их проявлений в области поведения. Психотропные препараты позволяют нам произвольно вызывать у человека ограниченные и обратимые психические нарушения, а у животных — извращенные формы поведения. Как указывалось в одной из наших статей (7), несмотря на то что головной мозг

¹ В подлиннике GABA. (Прим. перев.)

обладает поразительной компенсаторной способностью, эта последняя является проявлением активности ограниченного количества структур и связанных с ним механизмов. Отсюда следует, что в сложных явлениях биологического поведения участвует ряд механизмов. Именно поэтому — а не в силу клинического совпадения или сходства — может оказаться плодотворным изучение так называемых модельных психозов и вызывающих их агентов (см. рис. 2).

Для анализа химического взаимоотношения экзогенных психотропов (мескалин, LSD-25 и буфотенин) и адренергического и индолового ингибиторов требуется выяснение их церебрально-синаптического действия. Было установлено, что экзогенные психотропы оказывают качественно такое же действие, а именно церебрально-синаптическое торможение, что и родственные им эндогенные химические вещества (10). Нарушение химического равновесия, которое регулирует синаптическую передачу и вызывается добавочным или экзогенным ингибитором, вполне может служить причиной мозговой дисфункции и психического расстройства как проявления этой дисфункции. Таким образом, избыток эндогенного ингибитора может оказывать такое же действие и быть причиной некоторых естественно возникающих психозов.

Получаемые на животных данные нужно всегда тщательно исследовать с точки зрения данной клинической ситуации. Действие экзогенных психотропов на кошку вполне соответствует их действию на человека в смысле вызывания у него определенных психических симптомов. Потенции эндогенных веществ, как гипотетических, так и уже обнаруженных, распределены по группам низкой, средней и высокой активности. Так, адренолютин и адренохром находятся в нижней группе вместе с мескалином; норадреналин и ГАМК — в средней группе с LSD-25, а индолы (как эндогенные, так и экзогенные) — в группе наиболее высокой активности в отношении животных (экзогенные и эндогенные) и человека (экзогенные). Это придает большое значение вопросу о потенциальной роли серотонинового обмена. На это указали Woolley и Shaw (14), подчеркнув одновременно гипотетическую недостаточность серотонина при психических расстройствах. Основываясь на наших данных, мы склонны думать, что некоторые формы душевных расстройств вызываются ско-

рее относительно
или подобного
Способности
торых случаях
предположить
на животных
ные транкви
другого замет
могут предуп
психотропов
ных эндоген
же дозы клини
явления, а эк
передачу. Отс
защитной доз
ности». Имеет
и характеру
нию этой токс
У фенотарбит
чему соответс
седативным с
ческая «полос
действие тран

СРАВНЕНИЕ Т

Вещество

Хлорпромазин .
Промазин .
Резерпин .
Фенотарбитал .

Только сер

Соответств
убеждает нас
правлении х
синаптическ

рее относительным или абсолютным избытком серотонина или подобного ему вещества.

Способность транквилизаторов воздействовать в некоторых случаях на психотические симптомы заставляет предположить, что аналогичное влияние они оказывают и на животных. Так оно в действительности и есть. Истинные транквилизаторы в дозах, не оказывающих никакого другого заметного действия на синаптическую передачу, могут предупреждать ингибиторный эффект экзогенных психотогенов (например, мескалина) и предположительных эндогенных групп (например, серотонина), большие же дозы клинически вызывают депрессию и психотические явления, а экспериментально угнетают синаптическую передачу. Отсюда следует, что отношение депрессанта к защитной дозе есть мера «синаптической полосы безопасности». Имеется также соответствие как по интенсивности и характеру клинической токсичности, так и по отношению этой токсичности к эффективности транквилизатора. У фенobarбитала, наоборот, нет «полосы безопасности», чему соответствует то обстоятельство, что он является седативным средством, а не транквилизатором. Синаптическая «полоса безопасности» определяет специфическое действие транквилизатора в количественных терминах.

СРАВНЕНИЕ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ. СИНАПТИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА И ДЕПРЕССАНТНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Вещество	Защитная доза. Мескалин или серотонин (мг/кг)	Депрессант- ная доза	Полоса безопас- ности
			депрессантный эффект защитный эффект
Хлорпромазин	0,050	1,00	20
Промазин	0,075	0,75	10
Резерпин	0,100	0,20	2
Фенобарбитал	1,0 ¹	0,75	0,75

¹ Только серотонин.

Соответствие лабораторных материалов клиническим убеждает нас в том, что нарушение в том или ином направлении химического равновесия, контролирующего синаптическую передачу (в данном случае посредством

преобладания торможения), может привести к дисфункции головного мозга, проявляющейся в виде психоза. Патологическое торможение вызывает ненормальные формы церебрального ответа, различие которых определяется различием порогов разных отделов головного мозга. Представляется, в частности, правдоподобным, что усиление коркового торможения растормаживает, высвобождает бо-

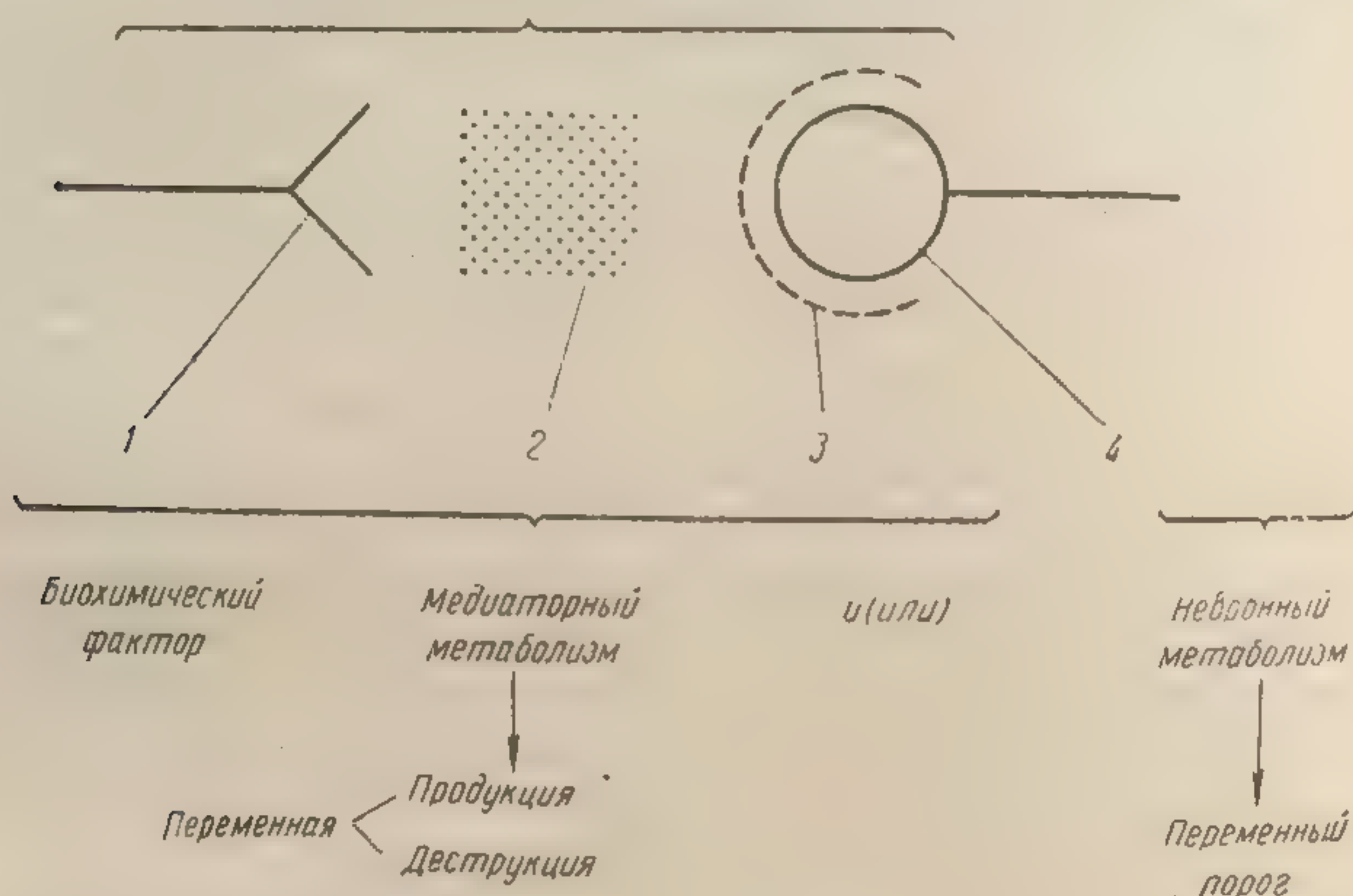


Рис. 3. Потенциальные факторы нарушения синаптического равновесия.

1 — освобождение; 2 — передача; 3 — рецепция; 4 — ответ.

лее примитивную, более простую и менее гибкую подкорковую деятельность, которую мы наблюдаем при возникновении психозов. В таком случае некоторые типы настоящих психозов следовало бы приписывать расстройству метаболизма, которое ведет к избыточной передаче или продукции эндогенных психотогенов или к изменению порога реагирующих нейронов. На диаграмме потенциальных факторов нарушенного синаптического равновесия указаны две группы возможных биохимических дефектов, способных нарушить это равновесие: это дефекты в метаболизме передачи и в метаболизме нейронов (рис. 3).

В качестве веществ, вызывающих эти дефекты, указывали на адренохром и адренолютин, но они хотя и являются синаптическими ингибиторами, обладают слишком малой потенцией по сравнению с серотонином (11). Дело

здесь, следовательно, с ним вещества обнаружены с чем серотонин. Большая а его важным с ством (8). К э

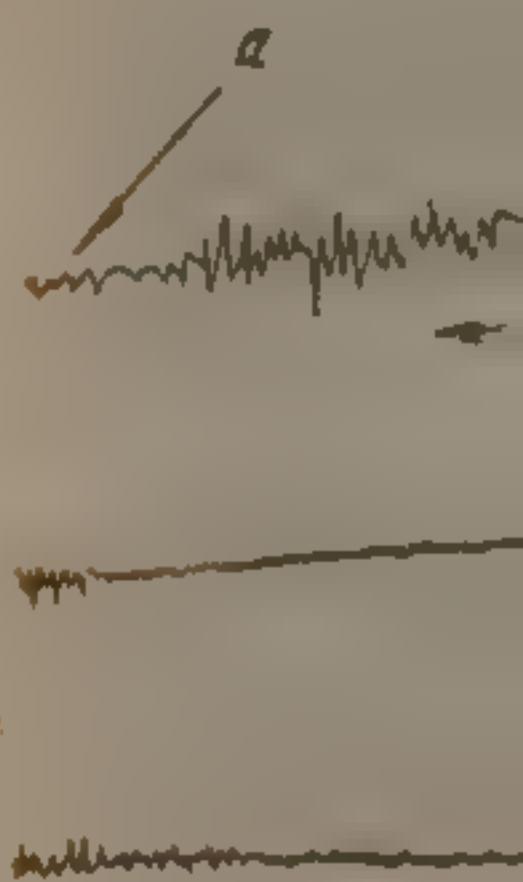


Рис. 4. Действительные потенциалы активного эволюционного доклада — контроль;

нин действует зида (ингибитор) вает его действие. При инъекции односторонний, может быть истиннопараллелизма м зида, а следовательно на стороне инъекции. Поскольку бо серотонина, мы на центральную со стороны периферическую роль в артерию.

здесь, следовательно, в избытке серотонина или сходного с ним вещества. Было сообщено о том, что в моче человека обнаружены следы приблизительно вдвое более активного, чем серотонин, диметилсеротонина, или буфотенина (3).

Большая активность серотонина побудила нас считать его важным синаптическим нейро-гуморальным веществом (8). К этому следует добавить, что *in situ* серото-

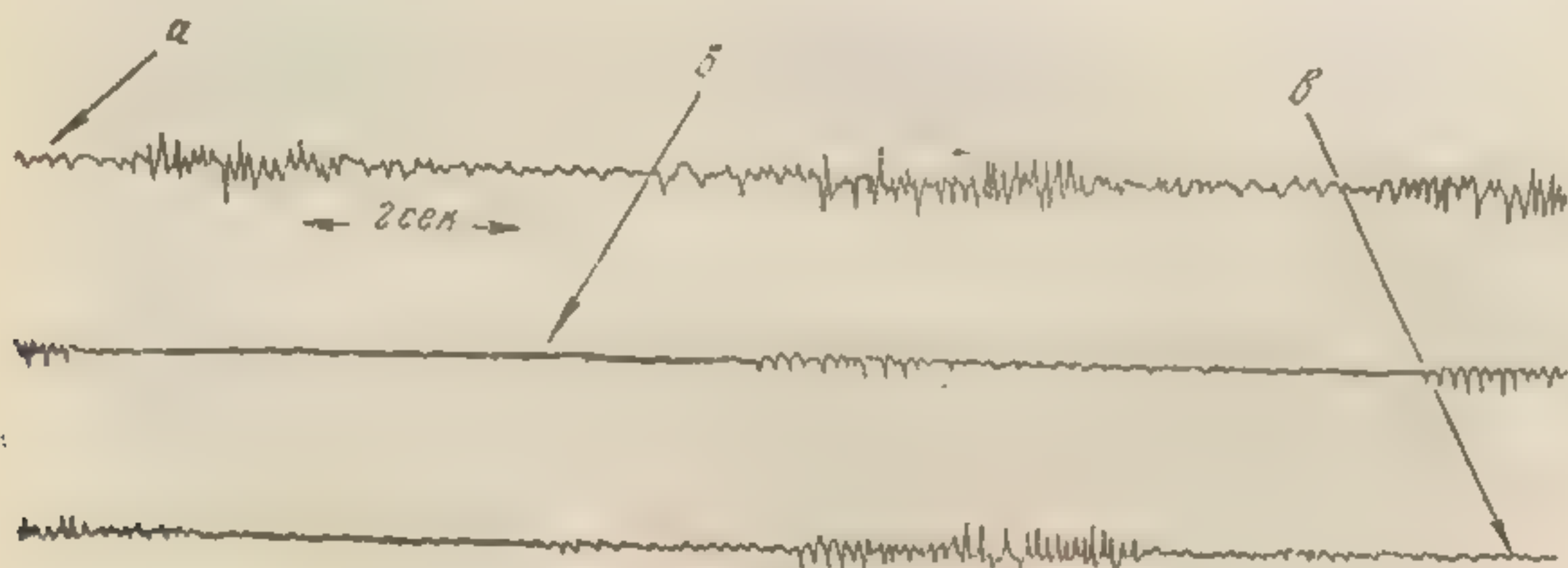


Рис. 4. Действие ипрониазида на одновременно вызываемые потенциалы и электроэнцефалограмму. Общий активный электрод на ипсилатеральной супрасильвиевой доле. 10 мг/кг и общую сонную артерию.
а — контроль; б — максимальный эффект; в — восстановление.

нин действует на синапсы, выявляя эффект ипрониазида (ингибитор моноамин-оксидазы) (5). Это увеличивает его действие ровно вдвое (рис. 7 и 2).

При инъекции в сонную артерию эффект получается односторонний, а поэтому противоположное полушарие может быть использовано для контроля. Измеряя титр ипрониазида в обоих полушариях, срезанных на уровне синаптического торможения, можно показать наличие параллелизма между торможением и редукцией ипрониазида, а следовательно, и накоплением серотонина *in situ* на стороне инъекции (рис. 4 и 5).

Поскольку было точно установлено психотомиметическое действие на человека со стороны буфотенина, но не серотонина, мы изучаем теперь воздействие последнего на центральную нервную систему. Во избежание помех со стороны периферических эффектов, играющих существенную роль в клинической картине, возникающей при внутривенном вливании, мы вводим серотонин в сонную артерию.

Ввиду того что, с одной стороны, ГАМК является одним из активных компонентов полученного Florey и McLennan (4) ингибирующего экстракта головного мозга, а с другой — она повсеместно встречается в головном

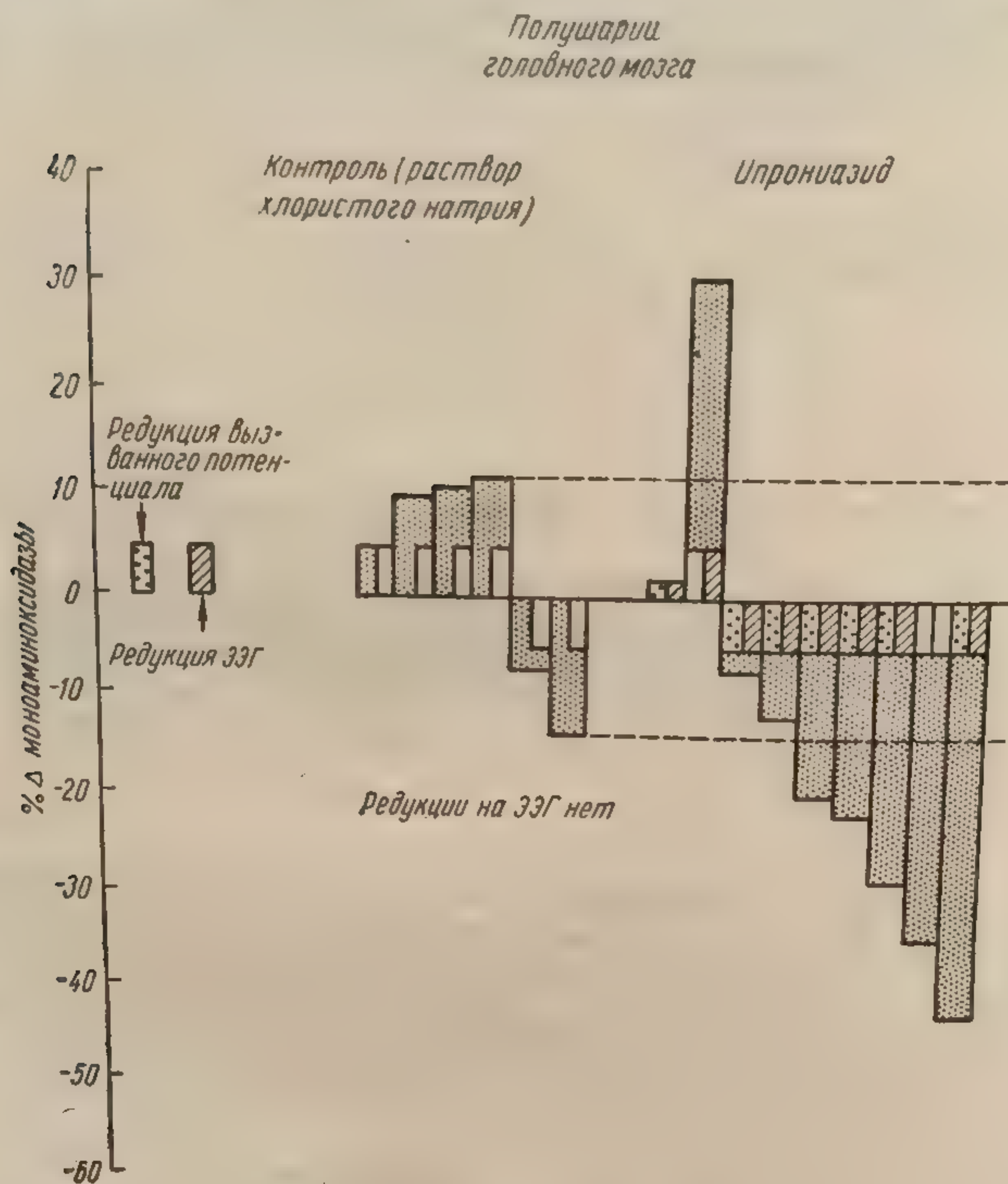


Рис. 5. Соответствие между дифференциальным ингибирующим действием ипрониазида на моноаминоксипазу и электроактивностью в головном мозгу. Ипрониазид 10 мг/кг в общую сонную артерию. Кошка. N-лентобарбитал-Na.

мозгу млекопитающих, мы уделили некоторое внимание этому церебральному ингибитору особого химического типа. Все сообщения говорили почти исключительно о местном применении на различных участках коры очень высоких доз этого вещества. Эти большие дозы высокой

концентрации мы с успехом заменили введением в сонную артерию вещества в количестве всего 50 мкг на 1 кг веса (рис. 6). Хотя эффективность ГАМК меньше, чем эффективность серотонина, она все же является мощным регулятором, а тем самым и нарушителем церебрально-синаптической передачи. Быстрота наступления эффекта

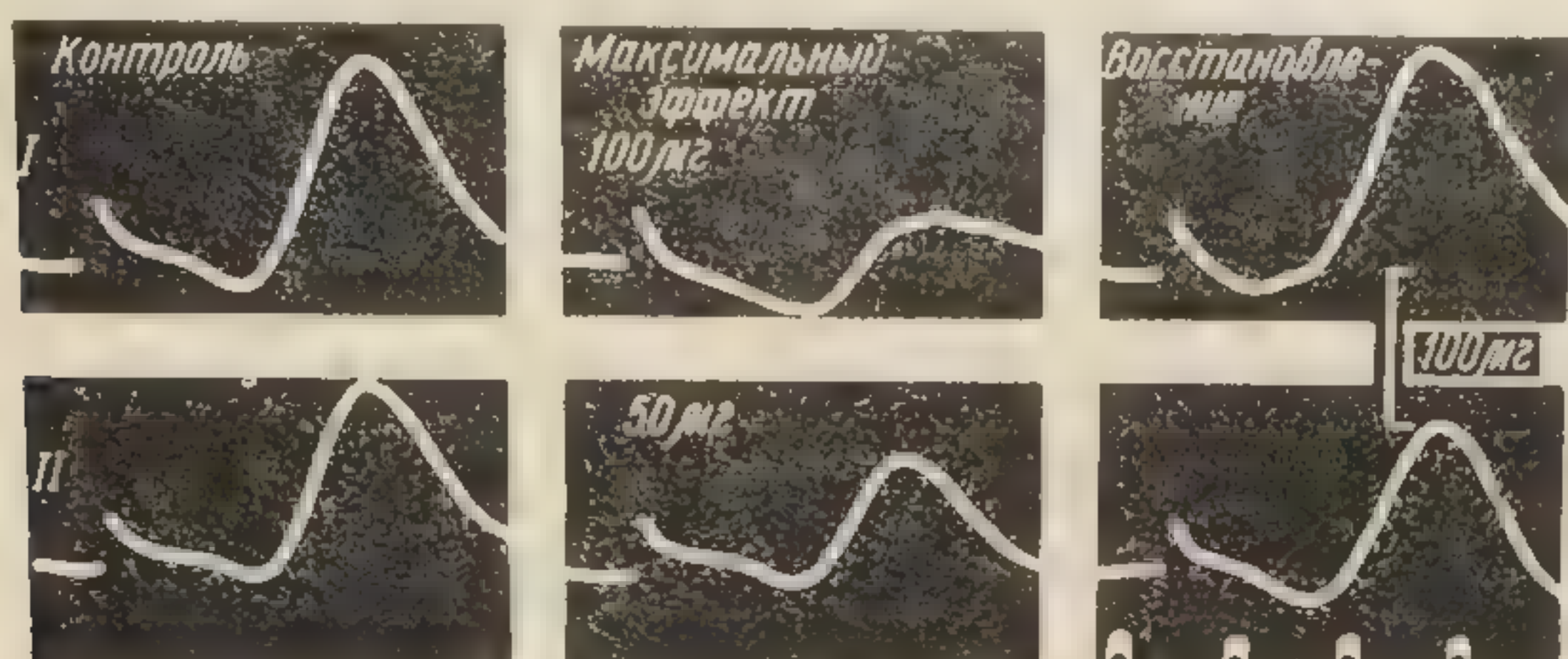


Рис. 6. Церебрально-синаптическое действие ГАМК на двуневронную интеркортикальную (транскаллозную) систему. Потенциалы, вызываемые каждую секунду в коре головного мозга кошки электрической стимуляцией контралатеральной коры. ГАМК вводилась в инсультарную общую сонную артерию.

и резкое его окончание позволяют думать, что, изменяя, характерный темп действия ГАМК, а также полностью прекращая это действие, можно будет изучить его более обстоятельно.

В отличие от других синаптических ингибиторов, хлорпромазин оказался совершенно не способным предупредить тормозящее действие ГАМК. Из этого следует сделать вывод, что или ГАМК действует не на те ингибирующие рецепторы в постсинаптической сфере, как другие ингибиторы (например, серотонин), или что она вообще не действует на рецепторы, а непосредственно вызывает ответ постсинаптических нейронов (см. рис. 3). В последнем случае биохимический дефект был бы не в реагирующем нейроне, а в метаболизме передачи.

Исходя из того, что ГАМК можно преобразовать, а следовательно, и приостановить ее действие посредством трансаминирования α -кетоглутаровой кислотой (с образованием глутаминовой кислоты и янтарного семиальдегида)

да), пытались затормозить трансаминирование с помощью бензохинона, который, как указывает Браунштейн (2), обладает высокой активностью в отношении глутаминовой аминотрансферазы, но это оказалось безуспешным.

Уже давно существовало мнение, что в генезе возбудимости головного мозга как физиологической, так и патологической (как, например, при эпилепсии) играет роль нарушение равновесия между глутаминовой кислотой и ГАМК.

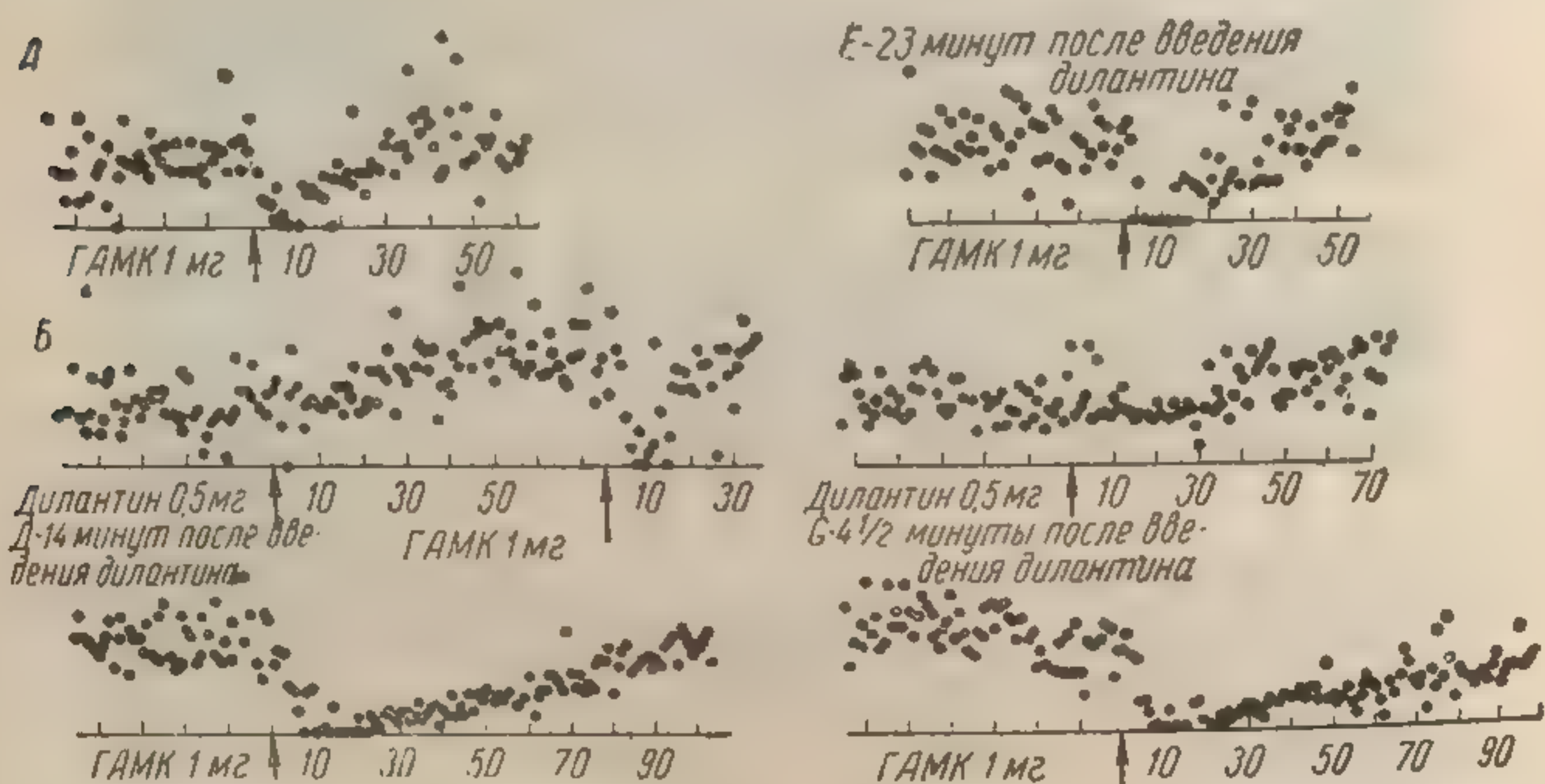


Рис. 7. Увеличение церебрально-синаптической ингибиции ГАМК посредством дилантина. Величины отрицательных корковых пиков транскаллозной системы, вызванных контралатеральной корковой стимуляцией (1/сек).

Ввиду этого Woodbury исследовал влияние дифенилгидантоина (дилантина) на метаболизм ГАМК и, экспериментируя над кошками, нашел, что он увеличивает содержание ГАМК в головном мозгу (13). На этом основании мы предположили, что с помощью дилантина можно будет продлить действие ГАМК. Как видно из рис. 7, нам удалось добиться этого, вводя в сонную артерию такие дозы дилантина, которые сами по себе не оказывают никакого действия на синаптическую передачу. Так как дилантин продлевает действие ГАМК, не тормозя синаптической передачи, он может быть использован как средство изучения возможных механизмов психотических или эпилептических расстройств. В последнем случае этот метод мог бы до некоторой степени помочь в установлении роли ГАМК в возникновении судорожных припадков.

Заклю
рые формы
тические ано
изучать эти
реакций на
рующих сил
ных, так и т
ние химичес
но привести
психозом с
на нейтрал
химических
го равновес
ся теперь м
шать содер
порогового у

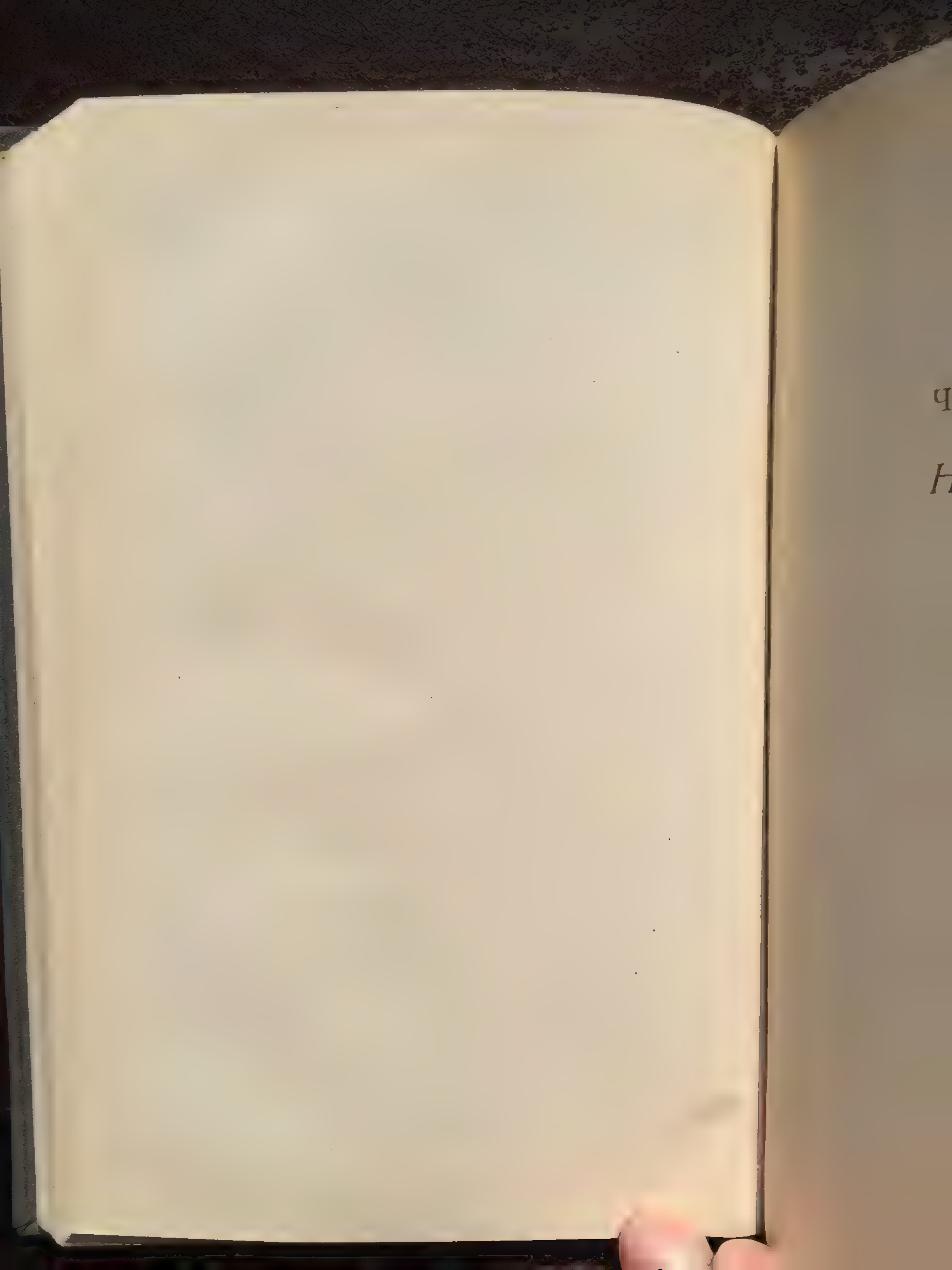
ЛИТЕРАТУРА

1. Vazemo 178, 1052-
2. Браунш
3. Vimpus
4. Florey
5. Gluckm 1957, 126,
6. Маггаз
7. Маггаз
8. Маггаз
9. Маггаз 453—457.
10. Маггаз 388—392.
11. Маггаз Symposi
12. Маггаз 1958, 127
13. Woodb
14. Wooll

З а к л ю ч е н и е. Так как, по нашему мнению, некоторые формы психозов могут быть истолкованы как синаптические аномалии, то должна существовать возможность изучать эти психозы на основании характера и степени реакций на различные дозы как средств, модифицирующих синаптическую передачу, эндогенных и экзогенных, так и транквилизаторов. Это значит, что распознавание химических факторов психических расстройств должно привести к реальной терапевтической победе над психозом с помощью химических веществ, рассчитанных на нейтрализацию патогенных начал, на устранение биохимических дефектов или на восстановление нарушенного равновесия. Ипрониазид, которому клинически уделяется теперь много внимания и силу его особенности повышать содержание серотонина головного мозга до сверхпорогового уровня, относится к группе таких веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bazemore A., Elliott K. A. C. a. Florey E. Nature, 1956, 178, 1052—1053.
2. Браунштейн А. Е. Успехи современной биохимии, 1947, 1, 40.
3. Bumpus F. M. a. Page I. H. J. Biol. Chem., 1955, 212, 111.
4. Florey E. a. McLennan H. J. Physiol., 1955, 129, 384—392.
5. Gluckman M. I., Hart E. R. a. Marrazzi A. S. Science, 1957, 126, 448—449.
6. Marrazzi A. S. Science, 1953, 118, 367—370.
7. Marrazzi A. S. Psychotropic Drugs, 1957.
8. Marrazzi A. S. a. Hart E. R. Science, 1955, 121, 365—367.
9. Marrazzi A. S. a. Hart E. R. J. Nerv. Ment. Dis., 1955, 122, 453—457.
10. Marrazzi A. S. a. Hart E. R. J. Nerv. Ment. Dis., 1956, 124, 388—392.
11. Marrazzi A. S. a. Hart E. R. Tranquilizing Drugs. A. A. A. S. Symposium, Publication No. 46, 1957.
12. Marrazzi A. S., Hart E. R. a. Rodriguez J. M. Science, 1958, 127, 284—285.
13. Woodbury D. M. Личное сообщение.
14. Woolley D. M. a. Shaw Brit. Med. J., 1954, 2, 122—126.



ЧАСТЬ ТРЕТЬЯ

Нейролептики

КЛИНИЧЕСКИЕ
ИССЛЕДОВАНИЯI. ИСТЕРИЯ И
ВЫЗВАННЫЕ
СОСТОЯНИЯ*Jean Delay,*

Ранее в классификации
такие состояния
входили в психозы, а
психозы — в психиатрию,
психиатрия — в психологию,
психология — в философию,
философия — в теологию,
теология — в религию,
религия — в мораль,
мораль — в право,
право — в политику,
политика — в войну,
война — в смерть.

Невропатологи
исследуют симптомы
психических заболеваний,
которые являются
результатом органических
поражений мозга.
Они изучают симптомы
психических заболеваний,
которые являются
результатом органических
поражений мозга.

19 Биохимия психозов

КЛИНИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. ИСТЕРИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ ВЫЗВАННЫЕ ИСТЕРОПОДОБНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Jean Delay, Pierre Deniker

Ранее в классическое понятие истерии включались такие состояния, которые ныне считаются проявлениями шизофрении, депрессии или психомоторной эпилепсии. С другой стороны, при оценке некоторых псевдоневрологических симптомов психозов приходится прибегать к понятию «истерия». Сноподобные состояния с судорожными сгибаниями тела уже не смешиваются с истерией. Однако даже при идиопатической эпилепсии могут появляться симптомы, напоминающие истерические, что говорит о возможности истеро-эпилепсии.

Невропатологи давно уже подметили, что ряд истерических симптомов может появляться в связи с органическими поражениями центральной нервной системы (черепными поражениями, рассеянный склероз и т. д.). Многообразные переходные формы между истинными экстрапирамидными реакциями и истероподобными припадками наблюдались как осложнения летаргического энцефалита. Многие из таких симптомов возникали в результате психической травмы или внушения. Ввиду того что у таких больных неврологические симптомы часты, а автономная нервная система весьма лабильна, были предложены различные органические теории истерии. Marie и Levy описали постэнцефалитический синдром двигательного возбуждения с разнообразными неестественными движениями, который

предшествует возникновению синдрома Паркинсона. В этой группе оказываются многие клинические симптомы, которые до сих пор относились к числу истерических, а их экстрапирамидная природа была установлена уже позже.

Вызываемая хлорпромазином и резерпином психомоторная заторможенность (3) напоминает постэнцефалитический акинетический синдром без мышечной гипертонии (17).

Развивающиеся во время лечения нейролептиками экстрапирамидные симптомы сходны с симптомами постэнцефалитического паркинсонизма (Lehmann). Sicard после энцефалита наблюдал картину беспокойства в предпаркинсоновской фазе с возбуждением и бессонницей (он назвал это «тасикинезией») (24).

«Психотонические» амины в отличие от применяемых в наркоанализе барбитуратов вызывают бессонницу и повышают уровень сознания. Амфетамины по своему эффекту противоположны барбитуратам. «Амфетаминовый шок» вызывает сильную эмоциональную реакцию с речевым возбуждением. В настоящее время — это самый эффективный и быстрый способ лечения истерии (больные, правда, нередко отрицают какое-либо улучшение, указывая на амнезию). Эти состояния имеют некоторое сходство с теми, которые вызываются мескалином и LSD-25.

В самом начале своих исследований мы не смогли установить какую-либо связь между истерией и различными нейролептическими агентами (хлорпромазин и резерпин). К исходу истерического приступа больной вербализирует более или менее бессвязно свои вытесненные воспоминания. Вслед за вербальным катарсисом симптомы обычно исчезают. Интересно, что подобное развитие явлений наблюдается также у больных неврозами под влиянием амитал-натрия. После того как сопротивление больного в достаточной степени ослабело, могут наблюдаться тремор и символическая жестикация. Только удостоверившись в различных неврологических эффектах прохлорперазина, мы смогли связать их с действием хлорпромазина, резерпина и перфеназина и сравнить (несмотря на их обратимость) с неврологическими последствиями летаргического энцефалита.

НАБЛЮДЕНИЯ В ПРОЦЕССЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Мы наблюдали миоклонические судороги и подергивания, дистонические судороги и хореоподобные движения. Тремор носил физиологический характер и напоминал дрожание от холода; он менялся в зависимости от эмоционального типа данного индивидуума. На ранних стадиях лечения прохлорперазином некоторые из этих явлений локализовались в оральной зоне: в жевательных мышцах, в мышцах лица и языка (19). Часто наблюдался тризм; по-видимому, он находился под волевым контролем и под влиянием внушения мог ослабевать. Отмечались причудливые движения губ с сосанием и выворачиванием. Язык непроизвольно высовывался вперед, но после соответствующего указания или прикосновения отводился в нормальное положение. При неврологических синдромах высовывание языка встречается редко и скорее оно указывает на истерическое расстройство, но тем не менее оно было описано Lhermitte, Thomas и др. в связи с постэнцефалитическим паркинсонизмом. Под влиянием хлорпромазина у многих больных наряду с окулогирными кризами наблюдалась неподвижность взгляда. Применение резерпина вызывало подчас различные типы блефароспазмов, которые рассматривались ранее как признаки истерии. Можно было также заметить судороги мышц лица, гримасы и длительную полуригидность, напоминающую паралич лицевых мышц. Обусловленные приемом прохлорперазина экстрапирамидные симптомы часто были односторонними. Отмечались так называемые «паркинсоновидные состояния», которые являются промежуточными между экстрапирамидным синдромом и акинезией, а также мучительные судороги мышц затылка, разгибательные судороги с опистотонусом и ригидность конечностей. Наблюдалась генерализованная торсионная судорога, дистонии и хореоатетодные движения. Известно, что брадикинезию, генерализованные движения в замедленном темпе Babinski считал явлениями типично истерическими. Однако они имеют место и при возникновении летарго-энцефалитического и прохлорперазинового синдрома. В качестве одного из эффектов прохлорперазина отмечалось также приступообразное непроизвольное сгибание туловища.

Леуу подчеркивает, что существует известная связь между синдромом двигательного возбуждения и различными невротическими симптомами. Описанное побочное действие прохлорперазина на центральную нервную систему характеризуется: а) флюктуирующим характером симптомов; б) возможностью волевого и эмоционального воздействия на их появление и исчезновение; в) влиянием со стороны уровня сознания (сон или сонливость снимают их). Таким образом, смысл указанных исследований заключается не только в том, чтобы доказать органическую природу синдрома двигательного возбуждения. Описанные симптомы имеют отношение именно к истерии.

Истероподобные симптомы. Недавно описанные дистонии, вызываемые хлорпромазином, и причудливые изгибания туловища (камптокормия) сходны с теми, которые наблюдались при военных неврозах во время первой мировой войны. Под влиянием прохлорперазина может наступать метеоризм, напоминающий истерический, а также обнаруживается другая симптоматика, имевшая место при военных неврозах. У некоторых из наших больных появлялись каталептические состояния. У одного маниакального больного возникло состояние острой акинетической гипертонии с расстройствами автономной нервной системы. У одного больного шизофренией наблюдались различные фазы каталепсии: от скоропреходящих приступов, напоминающих истерию и снимавшихся внушением, до кататоноподобного состояния, к концу которого развивался экстрапирамидный синдром.

Истероподобные приступы, сходные в основном с «большой истерией» Charcot, гораздо чаще можно было видеть при лечении прохлорперазином. Им предшествовала окрашенная чувственной тревогой «аура», возникавшая по поводу какого-нибудь совершенно незначительного события: движения, эмоционального возбуждения или появления подобного же состояния у других больных. Весь процесс развивался в соответствии с классической картиной истерического припадка: тремор, бурные размашистые движения, опистотонус, хореоподобные движения со сгибанием туловища, торсионные судороги, бессмысленное гримасничанье с неестественными движениями глаз и языка. Истероподобный приступ, вызванный лечением прохлорперазином, протекает совершенно так же, как и психогенный истерический припадок.

Припадки, при которых отведение головы и глаз сочетается с тризмом, опистотонусом и неестественными движениями, наблюдаются, как известно, при постэнцефалитическом паркинсонизме (21). Эти приступы точные копии тех, которые вызывались прохлорперазином. На основании этих и других клинических наблюдений, а также невропатологических исследований было высказано предположение, что здесь поражается ретикулярная формация и *substantia nigra* (20).

У больных, реагирующих на прохлорперазин синдромом двигательного возбуждения, наблюдается генерализованная гиперрефлексия. Пароксизмальные приступы обычно сопровождаются болями в затылочной части головы. Мышечный тонус нарушается, в чем Froment видит признак органичности процесса. У ряда больных при лечении прохлорперазином симптом Babinski положителен, чего не бывает при истероподобных припадках. В одном случае после введения прохлорперазина отмечались сильные мышечные судороги с болевыми ощущениями, гипестезией и даже гемипарестезией. У этого же больного не появлялась кровь в месте укола булавкой. Следующие симптомы указывают на функциональные расстройства автономной нервной системы: а) изменения дыхательного ритма, б) тахикардия, в) гипертензия, г) профузный пот, д) преходящее повышение температуры, е) рвота, ж) задержка мочи.

Клиническая картина истерии складывается не только из двигательных проявлений. Необходимо принимать во внимание также речевые и эмоциональные реакции во время припадка. Эти реакции могут появиться при посещении других палат, где у больных замечаются те же симптомы, или при получении неприятных вестей из дому. Одновременно с появлением неестественных движений возрастает и эмоциональное возбуждение. Душевные напряжения, плохое самочувствие, беспокойство и тревога достигают такой силы, что больной все внимание сосредотачивает на себе. Он стонет и непрерывно вызывает о помощи. Однако эту тяжелую клиническую картину едва ли можно объяснить одними болезненными ощущениями. По окончании припадка больному часто стыдно за свое «ребяческое» поведение, которое было так непохоже на его нормальное поведение. Весьма любопытно, что сильные тонические судороги и другие симптомы могут

быть временно сняты внушением. Некоторые больные в состоянии подавить усилием воли эти симптомы в тот момент, когда они начинают возникать.

Относительно того, чем является в своей основе личность таких больных, мнения сильно расходятся. Некоторые полагают, что источник припадка следует искать в эмоционально-лабильной структуре личности, другие же не разделяют такой точки зрения. Многие авторы считают, что между истерией и вышеописанной симптоматикой не существует никакой связи. Синдром двигательного возбуждения наблюдается как при шизофрении, так и при неврозах. Он часто предшествует клиническому улучшению. Это интересное наблюдение нуждается в дальнейших разъяснениях.

Блокирующие агенты. Уже раньше появлялись сообщения о терапевтической эффективности скополамина и других аналогичных средств в отношении постэнцефалитического синдрома. Для лечения истерии предлагалась комбинация скополамина с хлоралом. Известно, что одно и то же средство может как вызывать, так и снимать двигательное возбуждение: все дело здесь в дозе и в длительности применения. Синдром двигательного возбуждения возникает, по-видимому, чаще всего в ранних стадиях лечения нейролептиками, когда дозировка постепенно увеличивается. Он может возникать после длительного применения больших доз этих препаратов даже тогда, когда у больного уже имеются экстрапирамидные симптомы. Указанный синдром может исчезать не только при уменьшении дозы, но и при увеличении ее; сон прекращает приступ. Интересно, что в качестве блокирующих агентов могут применяться и другие фенотиазины. Хлорпромазин успешно применялся для снятия неврологических симптомов, вызванных прохлорперазином, но таково же было действие и прометазина. Барбитураты и амфетамины действуют одинаково эффективно на состояния сознания.

Обсуждение. Связь энцефалита и истерических симптомов с поражением субталамических структур при болезни Есопото стала яснее, когда начали лучше различать истероподобные симптомы. В настоящее время есть все основания считать, что сходство симптомов, возникающих при лечении нейролептиками, с симптомами

энцефалита нельзя
ни внушением. ни
Трудно. правд
ми действиями ф
истерией существ
немало тонких р
ный припадок со
судорог и хореоф
флексов. Хотя в
истероподобного
при припадке по
никогда не набл
сис. Из этого мож
нет бессознатель
ном истерическом
реакции. Такой п
Синдром двигате
ную симптомати
не, тогда как си
личны. Вербализ
ствует ли для об
знаменатель или
ностью?

Психическ
макологичес
Фармакологичес
буждения сопров
нения, которые
ные весьма восп
тельное внушени
более эффективно
произвести или у
ток вызывать тако
Сужение пол
вокруг болезнен
но, сильными эм
ми телодвижения
заболеваниях с
жет быть целиком
ниями. В этом
ствуют симпто
при состояниях,
тами.

энцефалита нельзя объяснять ни случайным совпадением, ни внушением, ни симуляцией.

Трудно, правда, предположить, чтобы между побочными действиями фармакологических средств и психотенной истерией существовала прямая зависимость. Здесь имеется немало тонких различий. Фармакологически обусловленный припадок состоит из последовательных клонических судорог и хореоформных движений с повышением рефлексов. Хотя картина вызванного прохлорперазином истероподобного припадка почти тождественна таковой при припадке подлинно-психотенном, в первом случае никогда не наблюдается сильный эмоциональный катарсис. Из этого можно заключить, что в указанном приступе нет бессознательной эмоциональности, которая в подлинном истерическом припадке изживается в драматической реакции. Такой припадок есть восстановительное усилие. Синдром двигательного возбуждения имеет четко очерченную симптоматику при ограниченном эмоциональном фоне, тогда как симптомы истерического припадка символичны. Вербализация здесь равносильна «исповеди». Существует ли для обеих этих форм общий физиологический знаменатель или сходство их является чистой случайностью?

Психические изменения в процессе фармакологически обусловленного припадка. Фармакологически вызванный синдром двигательного возбуждения сопровождают существенные психические изменения, которые довольно характерны и для истерий. Больные весьма восприимчивы к внешним стимулам. Положительное внушение, ослабляющее припадок, по-видимому, более эффективно, чем отрицательное, стремящееся воспроизвести или усилить симптомы. Систематических попыток вызвать такое состояние никогда не было.

Сужение поля внимания, сосредоточение интересов вокруг болезненных симптомов (9) обусловлены, очевидно, сильными эмоциональными реакциями и своеобразными телодвижениями во время припадка. При органических заболеваниях с истерическими наслоениями больной может быть целиком поглощен сильными болевыми ощущениями. В этом случае эмоциональные реакции соответствуют симптомам. Такого соотношения, по-видимому, нет при состояниях, вызванных фармакологическими агентами.

Колебания в уровне сознания представляют сложную картину. Известно, что нейролептические средства воздействуют на центры сна и бодрствования. В истероподобном припадке нарушение сознания значительно глубже и сложнее, чем при действии одного лишь фармакологического средства. Как уже отмечалось, сон или спьяная усталость могут снять симптомы синдрома двигательного возбуждения.

Психическое равновесие при этом нарушено весьма значительно (10). Болезненные переживания угрожают и без того уже «хрупкому» «я». Возможно, что это и делает больного столь восприимчивым к внушению и в то же время служит объяснением возникновению инфантильной репрессии.

Нетрудно убедиться в том, что приступы двигательного возбуждения имеют терапевтическое действие. В большинстве случаев появление этого синдрома приводит к улучшению состояния, подчас стойкому. Это наблюдалось у больных как психозами, так и неврозами.

Внушаемость, сужение поля внимания, снижение уровня сознания, нарушения психического равновесия, инфантильное поведение — все это характерно и для классической истерии. Чего же не хватает фармакологически вызванным припадкам для полного сходства с картиной, описанной Charcot? Прежде всего не хватает фантазии в высказываниях. Психическая симптоматика, порой хотя и преувеличенная, верно отражает переживания больного. Соглашаясь с большинством авторов в том, что между истероподобными симптомами и самой истерией нет ничего принципиально общего, мы не можем все же не отметить поразительного сходства между ними. По этой причине и была предложена диэнцефальная концепция истерии. Может быть, здесь затронуты одни и те же структуры или нервные пути, но через посредство различных механизмов?

Исследования с радиоактивным хлорпромазином показали, что он распространяется вначале по всему головному мозгу, а затем накапливается в гипоталамусе. При назначении хлорпромазина синдром двигательного возбуждения выступает иногда лишь на короткое время, после чего больше не возникает. Неврофизиологи показали, что хлорпромазин действует на активирующую ретикулярную систему. Если считать, что эта система играет важную роль

в поддержании
возникнуть сом
фальных наруш
Было бы, од
заться о харак
поскольку физи
ны. Неясно та
хлорпромазин в
щую систему, в
чении прохлор
ние этого препара
системой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Babinski J. d'origine refle
2. Delay J. Mét
3. Delay J. a. 1957.
4. Delay J., De
5. Delay J., De
6. Delay J., D Méd., 1957, 79
7. Depéchaux 1957, 3, 503.
8. Eicke W. J.
9. Fouks L., L
10. Congrès des a Janet P. Eta 1892.
11. Kretschme
12. Kulenkam 178—180.
13. Labhardt F 338—345.
14. Lassalle P
15. Lecomte G. 1957, 5, 922.
16. Levy G. Ma 1922.
17. Lhermitte
18. Lhermitte
19. Marie P. a.

в поддержании активности коры головного мозга, то может возникнуть сомнение относительно ведущей роли диэнцефальных нарушений в генезе истерических расстройств.

Было бы, однако, преждевременно окончательно высказаться о характере действия хлорпромазина и резерпина, поскольку физиологические реакции на них явны различны. Неясно также место приложения их действия. Хотя хлорпромазин воздействует на ретикулярную активизирующую систему, возникновение симптома Babinski при лечении прохлорперазином свидетельствует о том, что влияние этого препарата не ограничивается экстрапирамидной системой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Babinski J. a. Froment. Hysterie, pithiatisme et troubles d'origine reflexe, 1918.
2. Delay J. Méthodes biologiques et clinique psychiatrique, 1950.
3. Delay J. a. Deniker P. Les acquisitions médicales récentes, 1957.
4. Delay J., Deniker P., Fourment J., Green A. a. Roper M. Ann. Med. Psychol., 1957, 3, 510.
5. Delay J., Deniker P., Green A. a. Mordret M. Presse Méd., 1957, 79, 1771.
6. Delay J., Deniker P. a. Thuillier J. Ann. Méd. Psychol., 1957, 3, 503.
7. Denéchau D. Presse Méd., 1919, 27, 3—5.
8. Eicke W. J. Nervenarzt, 1956, 27, 418—419.
9. Fouks L., Laine, Dariotis, Foucault et Bailly. Proc. Congrès des aliénistes et neurologistes, 1956.
10. Janet P. Etat mental des hystériques; ses stigmates mentaux, 1892.
11. Kretschmer E. Medizinische Psychologie, 1950.
12. Kulenkampf C. a. Tarnow G. Nervenarzt, 1956, 27, 178—180.
13. Labhardt F. Schweiz. Arch. f. Neurol. u. Psychiat., 1954, 73, 338—345.
14. Lassalle P., Garrigues A., Plas R. et Maury-Lascoux J. Ann. Méd. Psychol., 1957, 5, 919.
15. Lecomte G., Certoux A. a. Garrabe J. Ann. Méd. Psychol., 1957, 5, 922.
16. Levy G. Manifestations tardives de l'encéphalite épidémique, 1922.
17. Lhermitte J. J. Méd. Franc., 1923, 12; 143—153.
18. Lhermitte J. a. Kyriaco N. Rev. Neurol., 1928, 1, 182.
19. Marie P. a. Levy G. Rev. Neurol., 1920, 6, 513.

20. Marinesco G. a. Draganesco S. Rev. Neurol., 1929, 1, 275.
21. Marinesco G., Radovici A. a. Draganesco S. Rev. Neurol., 1925, 1, 148.
22. Mordret M. Y. Contribution à l'étude des syndromes extrapyramidaux et psychomoteurs engendrés par les médicaments neuro-léptiques, 1957.
23. Radovici A. Rev. Neurol., 1930, 1, 1164.
24. Sicard A. Presse Méd., 1923, 23, 265.
25. van Bogart L. Proc. Congrès des aliénistes et neurologistes, 1936.

II. БИС
Ф

Carlo

Патофизи
хических рас
ных сведений
рии вначале
нов, а затем
новые возмож
ских реакций
наблюдений
способных во
патологическ
Транкв
часто подраз
того, действу
пробамат при
птомов трево
или почти не
шизофрении.
дело тут не
сколько в из
своеобразии у
и гистологиче
доз мепробам
лось никаких
головного моз
активности в
фалотраммы у
ственно возде
систему. Из ф
церебральных
обратимо. Дру
от мепробамат

II. БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОДИНАМИКИ ПРИ ПСИХОЗАХ

Carlo L. Cazzullo

Патофизиологическое и биохимическое изучение психических расстройств может оказаться источником ценных сведений. Задачей биологического подхода в психиатрии вначале является изучение функций отдельных органов, а затем систем органов. Это может также создать новые возможности для понимания сущности поведенческих реакций. В указанном плане проведено уже много наблюдений над действиями фармакологических средств, способных воздействовать как на нормальные, так и на патологические компоненты психики.

Транквилизирующие средства. Эти средства часто подразделяют (2) на две группы в зависимости от того, действуют ли они на неврозы, или на психозы. Мепробамат применяется при неврозах для ослабления симптомов тревоги, но даже в высоких дозах он не оказывает или почти не оказывает действия на те же симптомы при шизофрении. Это свидетельствует, по-видимому, о том, что дело тут не столько в интенсивности действия препарата, сколько в избирательном фармакологическом эффекте и своеобразии указанных заболеваний. Это подтверждается и гистологическими данными. Даже при введении больших доз мепробамата (200—300 мг на 1 кг веса) не наблюдалось никаких или почти никаких изменений в клетках головного мозга. Во время сна отмечалась медленная активность высокого вольтажа (5). Анализ электроэнцефалограммы указывает на то, что мепробамат преимущественно воздействует на диффузную полисинаптическую систему. Из факта регрессии симптомов и отсутствия церебральных изменений видно, что действие мепробамата обратимо. Другие транквилизаторы во многом отличаются от мепробамата. Точка приложения хлорпромазина и его

производных первоначально, по-видимому, ограничена восходящей ретикулярной системой среднего мозга (4).

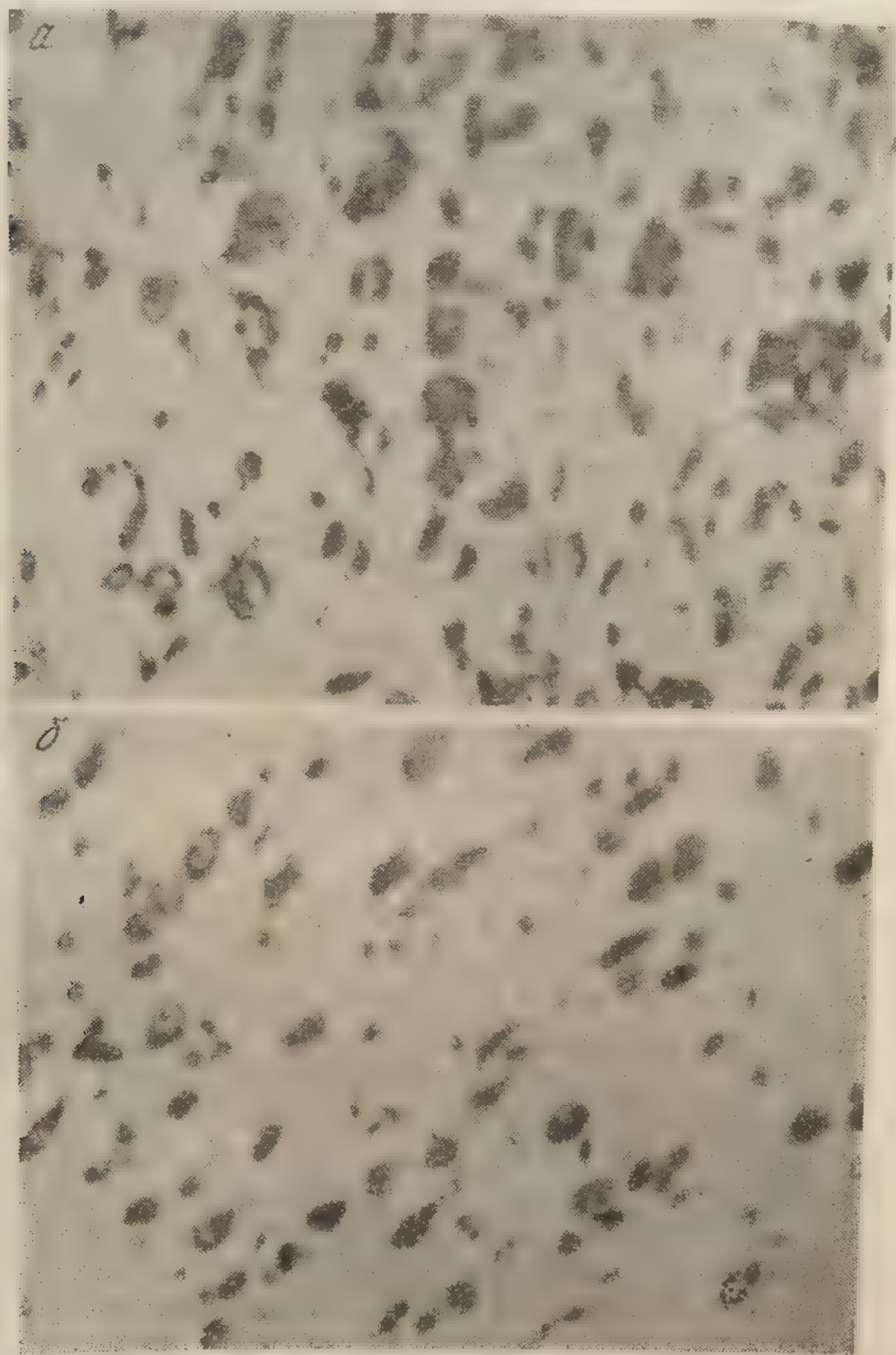


Рис. 1. Кролик. Животное погибло после 4-дневного применения 500 γ /кг резерпина.
а — кора; б — таламус.

Резерпин действует на таламическую ретикулярную систему (14). Однако некоторые производные фенотазина обнаруживают особые свойства. Прометазин в больших

дозах вызывает
амплитуды на
ных чередуются



а — посл
8

По мнени
различных ф
звать у чело
эндогенными

дозах вызывает у собак медленные волны очень большой амплитуды на электроэнцефалограмме, причем у животных чередуются состояния беспокойства и ступора (11).

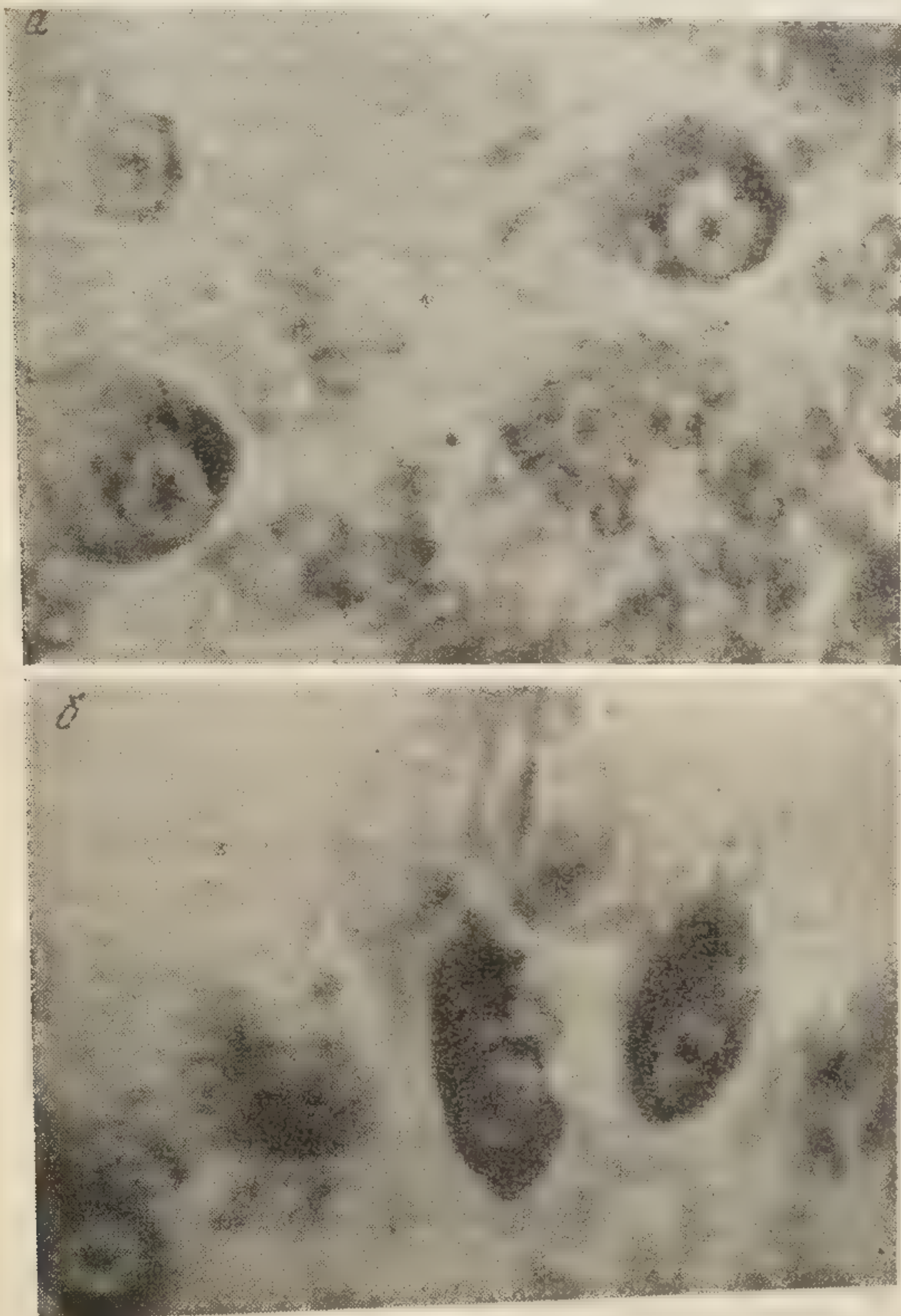


Рис. 2. Кролик. Мозжечок 1050X.
а — после применения 2 мг/кг резерпина; б — спустя 8 дней после применения 2 мг/кг резерпина.

По мнению Denber (6), при истолковании действия различных фармакологических агентов, способных вызывать у человека патологические состояния, сходные с эндогенными психозами, не следует исходить из предполо-

жения о специфичности этих агентов. Поскольку существуют различные мнения относительно места их действия, целесообразнее всего изучать воздействие каждого отдельного средства на головной мозг в целом. Мескалин, производное спорыньи LSD-25 и ряд синтетических аналогов серотонина оказывают весьма различные влияния на поведение, сознание и важные обменные процессы организма. Наблюдаемые здесь факты часто изменчивы. Некоторые побочные действия, очевидно, связаны с индивидуальными психопатологическими особенностями и с дозировкой препарата. Решающими факторами являются, по-видимому, и качество, и количество препарата. Проведенные исследования дали сравнительно много биохимических сведений, но гистологических данных недостаточно.

Результаты экспериментальных исследований. Мы экспериментально исследовали действие некоторых психотропных средств на различных животных, комбинируя клинический, электроэнцефалографический и гистологический методы. Речь идет здесь о действии резерпина, серотонина и сочетания серотонина с ипрониазидом на центральную нервную систему кроликов и мышей.

Резерпин. Парентеральное введение резерпина кроликам в постоянных дозах позволило установить следующее:

а) Отмечалась весьма значительная выносливость к дозам до 150 γ /кг (равное 10 мг в пересчете на взрослого человека весом в 70 кг) даже при длительном применении препарата (до 30 дней). Седативное действие слабое. Гистологические изменения незначительны.

б) При ежедневных дозах до 215, 350 и 500 γ /кг (что соответствует 15, 25 и 35 мг на 70 кг веса) токсическое действие возрастало. Усиливалась заторможенность. Наблюдались заметные изменения в функции автономной нервной системы со всеми признаками резерпинового синдрома (миоз, шток и брадикардия), с появлением экстрапирамидных симптомов (астазия, тремор). В течение одной недели все животные погибли, причем многие из них при судорожных явлениях.

На электроэнцефалограмме вначале выявлялись симптомы активации коры. Некоторое время спустя появлялись симметричные диффузные медленные волны (4—6 в се-

кунду) среднего и
изменения в голов
В возрастающем
следующим ступе
структуры, б) вы
затылочная и моз
экспериментальны
вводились большие
ция клеточных гр
В клетках отмеча
живалось веществ
Формы клеточных
Хроматиновое ве
уменьшено в объе
утратила свою фо
была едва заметна
небольших доз пр
шое количество м
ле применения бо
сравнительно мал
генизация, тень
(гиппокамповых)
ных клеток отлич
гиперхроматоз, ве
мическая дезорга
Зернистый слой п
ток представляли
ных элементов. Г
менее резки; гип
клеток. Часто им
Нередко они час
тывал глию; ядр
чены в объеме; к
лые ядра глии, о
три вокруг клет
Микроглия была
рация астроцито
тами.
в) Парентер
прессивно возра
70—140 мг для
тельным и пере
лялось состояни

кунду) среднего и высокого вольтажа. Патологические изменения в головном мозгу были диффузные и отчетливы. В возрастающем порядке процесс распространялся по следующим ступеням: а) гипоталамо-субталамические структуры, б) височно-аммоновые и в) двигательная, затылочная и мозжечковая кора. В среднем мозгу всех экспериментальных животных, в особенности тех, которым вводились большие дозы резерпина, наблюдалась деформация клеточных групп и межгемисферных образований. В клетках отмечались явления набухания. В них обнаруживалось вещество, сильно окрашивающееся тионином. Формы клеточных структур значительно различались. Хроматиновое вещество внутриклеточной плазмы было уменьшено в объеме и имело форму гроздьев. Цитоплазма утратила свою форму и структуру, а ядерная оболочка была едва заметна. В головном мозгу животных после небольших доз препарата обнаруживалось довольно большое количество морфологически нормальных клеток, после применения больших доз таких клеток оказывалось сравнительно мало. Имели место пикноз, клеточная гомогенизация, теневые клетки и невррофагия. В височных (гиппокамповых) структурах слой гигантских пирамидных клеток отличался дисморфностью. Часто наблюдались гиперхроматоз, веретенообразные клетки, ядерно-цитоплазмическая дезорганизация и сокращения объема клеток. Зернистый слой также казался поврежденным. Тела клеток представлялись униформными, без дифференцированных элементов. Патологические изменения в коре были менее резки; гиперхроматоз наблюдался в большинстве клеток. Часто имели место пикноз и редукция клеток. Нередко они частично были разрушены. Процесс захватывал глию; ядра олигодендроглии были особенно увеличены в объеме; количество их нарастало. Были видны малые ядра глии, отдельно или в комплексах по два или по три вокруг клеток, находившихся в процессе распада. Микроглия была гипертрофирована. Отмечалась пролиферация астроцитов с длинными и многочисленными дендритами.

в) Парентеральное введение резерпина в дозах, прогрессивно возрастающих до 1—2 мг/кг (что соответствует 70—140 мг для человека весом в 70 кг) не являлось смертельным и переносилось довольно хорошо. Вначале появлялось состояние беспокойства, а затем, по мере увеличе-

ния дозы, постепенно наступало успокоение, переходившее в выраженную сонливость без комы. На электроэнцефалограмме появлялись волны, характерные для корковой активации, а затем ритм, характерный для состояния сна. Неделю спустя после эксперимента обнаруживалась дзиритмия с медленными волнами среднего вольтажа. При введении максимальных доз в головном мозгу животных констатировались патологические изменения, которые, однако, были не очень значительны. Наблюдалась легкая редукция клеток в слоях церебральной и мозжечковой коры. Их окончательное ядро часто было смещено в сторону и имело нормальный хроматиновый сетчатый аппарат. Цитоплазма была редуцирована, а вещество Nissl обнаруживалось вблизи ядерной оболочки. Мелкие зерна рибонуклеиновой кислоты (краска Unna Pappenheim) заполняли ограниченный участок цитоплазмы. Еще более ясным представлялось изменение структур гиппокампа. Многие клетки были замещены сократившимися в объеме гиперхроматическими элементами. Отчетливо также выступали патологические изменения, которые сводились в основном к частичной вакуолизации и уменьшению цитоплазмы, пикнозу, утрате дифференцированности различных клеточных элементов и слабой разграниченности отдельных клеток.

Спустя 8 дней после окончания эксперимента у подопытных животных морфологические изменения корковых клеток указывали на тенденцию к функциональной реорганизации. Об этом свидетельствовало главным образом значительное увеличение рибонуклеиновой кислоты, которая была равномерно распределена по всей цитоплазме. Анализ этих данных позволяет сделать следующие выводы:

1. Действие резерпина наиболее заметно в подкорковых структурах (среднем мозгу, таламо-гипоталамических структурах). В меньшей степени вовлечены, по-видимому, височные доли и другие отделы головного мозга. Хотя изменения в межуточном мозгу возникали довольно рано, они были сравнительно незначительны.

2. Препарат воздействует на нейрон.

3. Гистоморфологические изменения свидетельствуют о наличии двух типов процесса: а) необратимом (органического типа) и б) функциональном, по всей вероятности, обратимом.

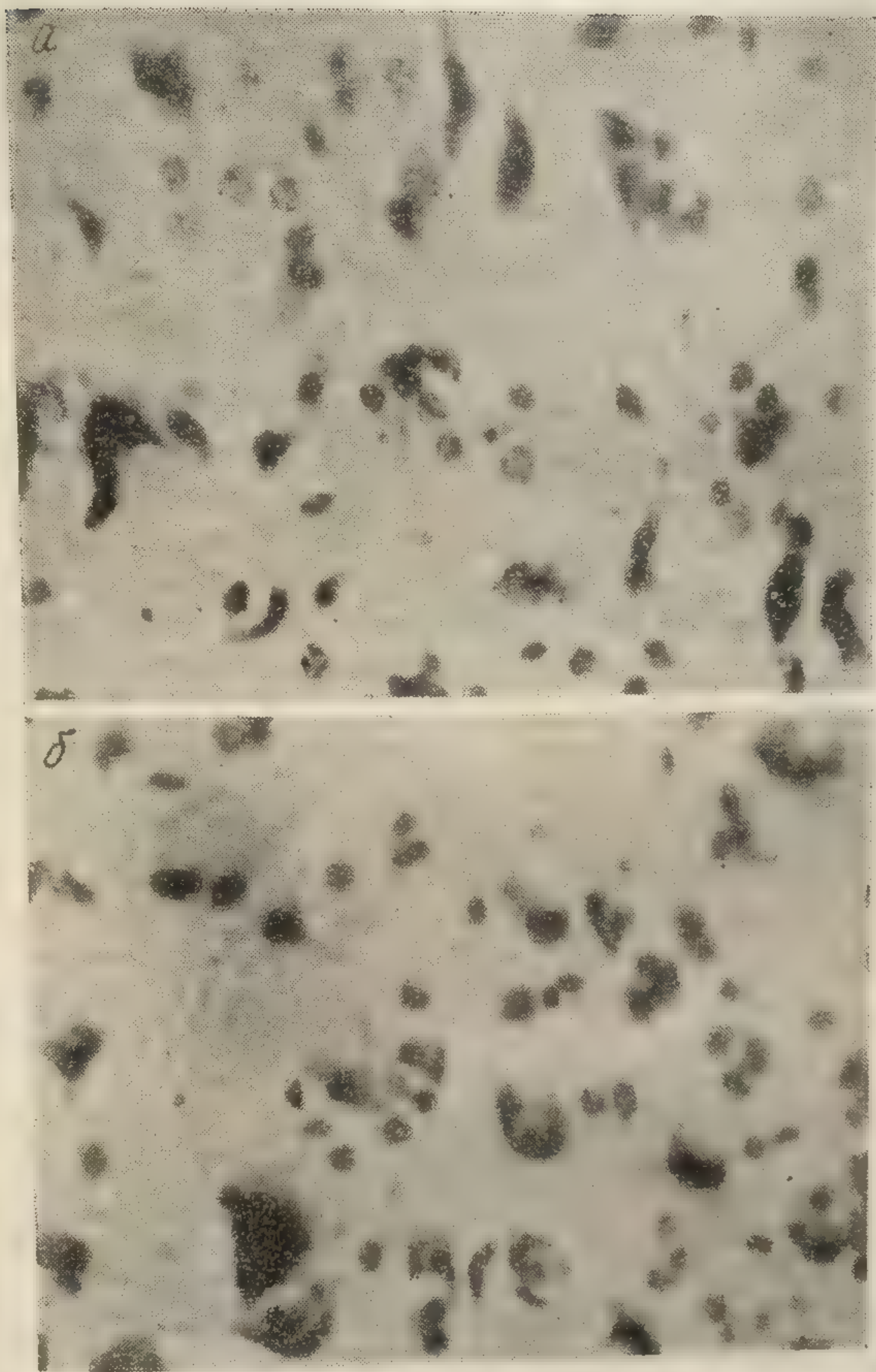


Рис. 3. Мыши. Таламус. Применение 320 мг/кг серотонина;

а — 450 \times ; б — 550 \times . Применение 320 мг/кг серотонина + 400 мг/кг ипрониазида.

Изменения, показанные на рисунках, по-видимому, зависели от дозы препарата и метода его применения. Большие дозы, вводимые внутримышечно постоянно в течение определенного времени, вызывали и гистологической картине нарушения необратимого типа. Если же дозировка повышалась лишь постепенно, то даже в тех случаях, когда доза превышала первоначальную в 10 раз, могли наблюдаться изменения обратимого типа. Возможно, что здесь играло роль явление привыкания, поскольку резерпин является алкалоидом.

4. Препарат явно влияет на клеточный обмен в головном мозгу.

Серотонин. Интересные данные получены при парентеральном введении высоких доз серотонина. 80 мг/кг вызывали сравнительно слабые симптомы и небольшие гистопатологические изменения. При дозах, доведенных до 150 и даже 320 мг/кг, всегда появлялись полипноэ, светобоязнь, значительное успокоение, переходящая диффузная гипотония и пониженная двигательная активность без токсических симптомов. На электроэнцефалограмме обнаруживалось первоначально некоторое замедление ритма, а затем появлялось несколько отдельных симметричных синхронных волн, 7—8 в секунду, средней амплитуды. При гистоморфологических исследованиях в нейронах можно было выявить изменения, сходные с теми, какие наблюдались при введении резерпина. Наиболее выражены они были в среднем мозгу и менее отчетливы в височных долях. В остальных отделах головного мозга они были незначительны. В целом патологические изменения при введении серотонина были гораздо менее грубыми и в большинстве случаев ограничивались нейроном. С повышением доз хроматиновый сетчатый аппарат утрачивал свою структуру и скапливался крупными зернами на границе клетки. Ядро часто представлялось нормальным, клетка же казалась набухшей. Изменения выступали более отчетливо в подкорковых структурах, где часто наблюдался гиперхроматоз. Можно было также наблюдать дисморфные нейроны с цитоплазменной вакуолизацией и частичным разрушением клеточного тела. Кое-где отмечалась неврофагия. Этот процесс был не очень диффузен и, по-видимому, носил обратимый характер.

Ипрониазид (1-изоникотинил-2-изопропилгидразин). При дозе 400 мг/кг парентеральное введение этого

препарата не вызывало
изменения на электроэнцефалограмме
значительное повышение
тоxicких изменений
Действие с
назидом. Пар

лобная левая - лобная правая

затылочная левая - затылочная правая

лобно-затылочная левая - лобно-затылочная правая

лобно-затылочная левая - лобно-затылочная правая

Рис. 4.
а — эффект большого
ших дозах, медленны
фект серотонина (320
умеренной

стандартных доз
санные уже вып
екции серотонина
20*

препарата не вызывало патологических явлений (в том числе и на электроэнцефалограмме). Отмечалось лишь незначительное повышение двигательной активности. Гистологических изменений не было.

Действие сочетания серотонина с ипрониазидом. Парентеральное введение серотонина в

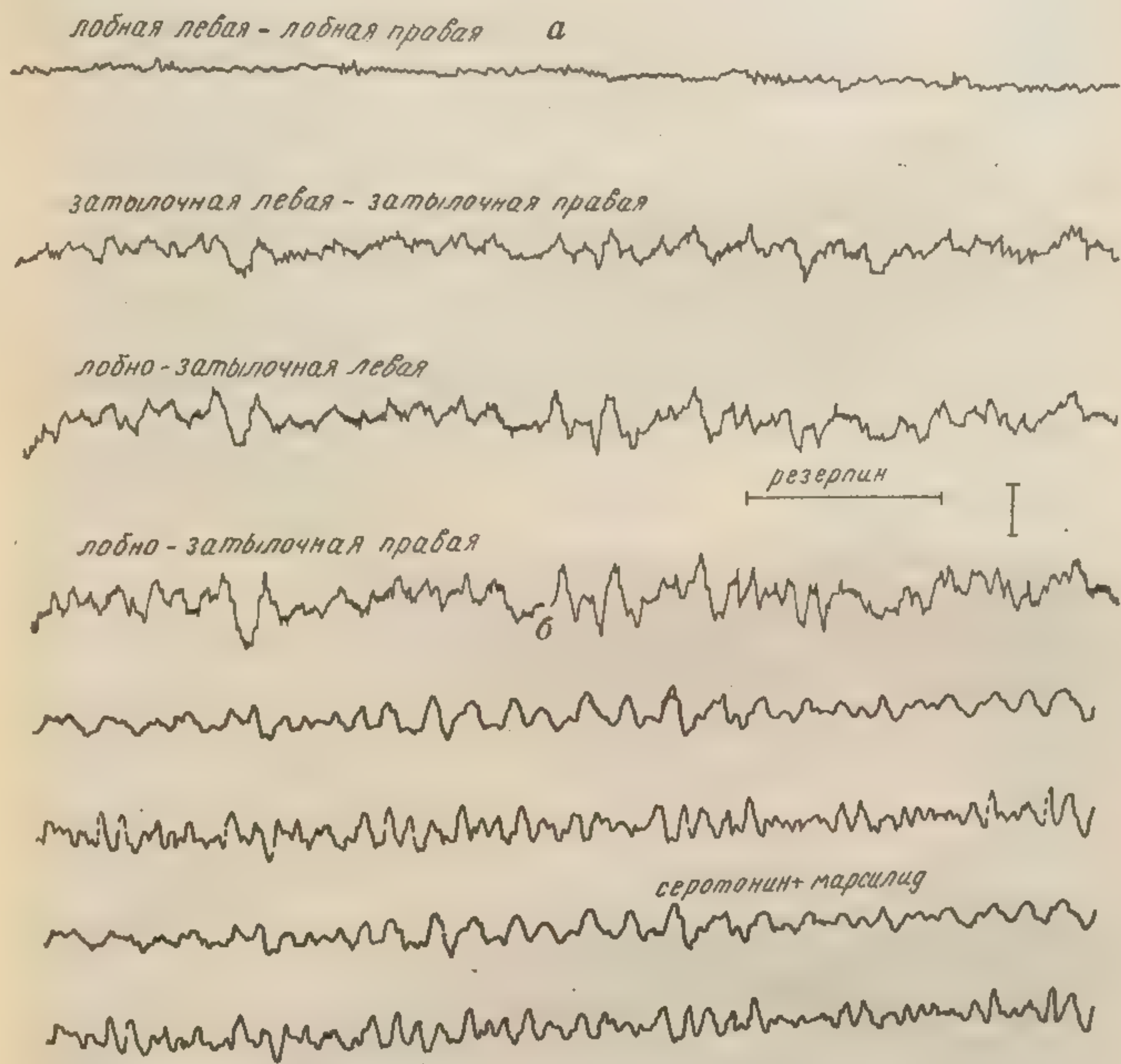


Рис. 4. Электроэнцефалограмма. Кролик.

а — эффект большого количества резерпина, который давали в возрастающих дозах, медленные волны высокого напряжения, 4—6 с/сек; б — эффект серотонина (320 мг/кг) + марсилида (400 мг/кг), правильные кривые умеренной амплитуды, 2 с/сек; мономорфные волны.

стандартных дозах (320 мг/кг) вызывало симптомы, описанные уже выше. Когда спустя 30—40 минут после инъекции серотонина вводился ипрониазид (400 мг/кг), кли-

ническая симптоматика усиливалась и можно было наблюдать тяжелую адинамию, гипотонию, а также нередко тремор и астазию. Затем возникало состояние ступора, которое иногда сменялось явлениями опистотонуса и заканчивалось смертью. После введения ипронпазида на электроэнцефалограмме первоначально отмечалось постепенное угнетение активности, появлялись непрерывные медленные волны, 3—4 в секунду, большой амплитуды, которые постепенно сменялись правильным ритмом, 6—7 в секунду, средней амплитуды. Характер биоэлектрической активности мозга напоминал электроэнцефалограмму во время сна.

При гистологическом исследовании обнаружены стойкие патологические изменения в головном мозгу, наиболее тяжелые в подкорковых структурах (средний мозг, гипоталамус, таламус), менее тяжелые в височной доле и сравнительно незначительные в мозговой коре и мозжечке. Наиболее заметные морфологические отклонения наблюдались в нейронах (с изменением в распределении вещества Nissl, которое скапливалось на периферии). Наблюдались гиперхроматоз и вакуолизация нейронов. Значительные отклонения отмечены в морфологии и структуре нейронов, причем встречались нейроны в форме штопора. Многие из них были полностью или частично дегенеративно изменены. Имелись бесклеточные участки. Наблюдалась невронофагия при умеренной реакции со стороны глии.

Обсуждение. Резерпин оказывает сложное влияние на центральную нервную систему, которое зависит, надо думать, как от дозировки препарата, так и от процессов обмена в данном организме. Однократные большие дозы, введенные внутривенно, быстро выводятся, вызывая ясные, но преходящие эффекты и не приводя к стойким патологическим изменениям. Повторные внутримышечные инъекции средних доз активизируют кору и вызывают двигательное беспокойство, а большие дозы глубоко угнетают функции центральной нервной системы. Нечто подобное наблюдается и в клинике при передозировке, которая может вызвать у людей депрессию и психотоподобные реакции. Наиболее отчетливо гистологические изменения наблюдались в гипоталамусе и связанных с ним структурах (1, 19). Диффузность мозгового поражения, тип неврональных повреждений и связанная с дозировкой возмож-

ность функционального восстановления говорят о том, что из всех психотропных средств резерпин оказывает особенно четкое влияние на метаболизм головного мозга.

Серотонин, содержащийся в тканях головного мозга, и в норме действует угнетающе на центральную нервную систему. Это весьма мощный ингибитор синаптической передачи (12, 13). По-видимому, он обладает психотомиметическими свойствами (17). Наши опыты подтверждают определенное седативное действие серотонина и показывают, что при его введении возникает ряд гистологических изменений, появляющихся прежде всего в нейронах (главным образом в подкорковых структурах). Эти поражения, очевидно, свидетельствуют о связи, существующей между серотонином и функциональной активностью головного мозга и в особенности гипоталамуса, где серотонин всегда встречается в наибольших количествах. Было доказано, что резерпин значительно снижает уровень серотонина в головном мозгу. Ипрониазид действует как ингибитор моноаминоксидазы. Он противодействует эффекту резерпина и способен повышать содержание серотонина в головном мозгу.

В настоящее время мы склонны объяснять эксперименты с серотонином и ипрониазидом именно в этом плане. Угнетающее действие серотонина резко и быстро усиливается ипрониазидом; при этом в головном мозгу можно обнаружить тяжелые патологические изменения. Гистоморфологические явления качественно такие же, как и те, которые вызываются большими дозами серотонина, но выступают они более отчетливо. Избыток серотонина представляет собой, по-видимому, большую угрозу для функций головного мозга. Нам хотелось бы, наконец, отметить некоторое сходство между этими экспериментами и гистологической картиной, возникающей в результате острого эксперимента с резерпином. Поражение локализуется большей частью в нервных клетках, захватывая хроматин и влияя на клеточные метаболиты. Однако при введении резерпина эти нарушения обнаруживаются при сравнительно более высоких дозировках. Наши наблюдения говорят о тесной связи между электроэнцефалографическими, клиническими и гистологическими данными. Рано еще делать выводы, но мы полагаем, что некоторые из этих фактов представляют как биологический, так и клинический интерес.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bein H. J. Psychotropic Drugs, 1957.
2. Berger F. M. Ann. New York Acad. Sci., 1957, 61, 685—700.
3. Brodie B. B., Shore P. A. a. Pletscher A. Science, 1956, 123, 992—993.
4. Cazzullo C. L. a. Guareschi A. Riv. neur., 1954, 24, 602—632.
5. Cazzullo C. L., Montanini R. a. Terranova R. Riv. Pisc. Normal and Patologica. Sao Paulo, 1954.
6. Denber H. C. B. Psychotropic Drugs, 1957.
7. Fabing H. H. a. Hawkins J. B. Science, 1956, 123, 886—887.
8. Fazio C. a. Sacchi U. Psychotropic Drugs, 1957.
9. Gaddum J. H. Abstracts of Communications, 1956.
10. Garattini S. a. Valzelli L. Psychotropic Drugs, 1957.
11. Guareschi A. a. Cazzullo C. L. Acta Neurol., 1954, 9, 274—293.
12. Marrazzi A. S. Ann. New York Acad. Sci., 1957, 66, 496.
13. Marrazzi A. S. a. Hart E. R. Science, 1955, 121, 366—367.
14. Monnier M. Psychotropic Drugs, 1957.
15. Pletscher A. Helv. Acta Physiol., 1956, 14, C76—C79.
16. Pletscher A., Shore P. A. a. Brodie B. B. Science, 1955, 122, 374—375.
17. Szára S. Psychotropic Drugs, 1957.
18. Terranova R. Medicina Psicosmatica, 1957, 2, 125.
19. Weiskrantz L., Wilson W. A. Science, 1956, 123, 1116—1118

61, 685—70
Science, 1954
neur., 1954
v a R. Riv. Ps

66, 123, 886—88
1957.
956.

rugs, 1957.
eurol., 1954, 9

67, 66, 496.
21, 366—367.

76—C79.
3. Science, 1955.

2, 125.
123, 1116—1118

ЧАСТЬ ЧЕТВЕРТАЯ

Проблема шизофрении

ГЕНЕТИЧЕ
БИОЛОГИЧ
И ФИЛОСОI. БИОХИ
ШИ
ОТ
К Г

О. Н. А

Введе
скую кон
обходимостью у
взаимосвязь ме
ниями. Согласн
не впадая в пр
между телом и
ность обеих эт
ходится, стало
точных звенья
понятие фун
или психическ

Нужно, од
ское исследо
гноза «шиз
щее время
гических д
точно опре
шизофрени
речном раз
постоянном
дается и раз
а реакции это

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ, БИОЛОГИЧЕСКИЕ И ФИЛОСОФСКИЕ ПРОБЛЕМЫ

1. БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ШИЗОФРЕНИИ (ОПЫТ ПЕРЕХОДА ОТ ШИЗОФРЕННЫХ ЯВЛЕНИЙ К ГЕРЕДОГЕНЕТИКЕ)

O. H. Arnold

Введение. Любая попытка построить биохимическую концепцию «шизофрении» сталкивается с необходимостью установить прямую причинную связь или взаимосвязь между психическими и органическими явлениями. Согласно постулату «теории познания», возможно, не впадая в противоречие, принять взаимозависимость между телом и душой, сохраняя принципиальную раздельность обеих этих сфер. При решении этой проблемы приходится, стало быть, создать рабочую гипотезу о промежуточных звеньях. Одним из таких звеньев могло бы быть понятие функции, приписываемой или материальной, или психической сфере.

Нужно, однако, иметь в виду, что всякое биохимическое исследование проблемы шизофрении исходит из диагноза «шизофрения», т. е. из понятия, которое в настоящее время может быть выведено только из психопатологических данных. С такой точки зрения крайне трудно точно определить понятие «шизофрения». Симптоматика шизофренической болезни крайне изменчива не только в поперечном разрезе данного момента, но и в продольном, в непрерывном и прехотливом ее течении. Болезнь зарождается и развивается в рамках индивидуальной личности, а реакция этой единственной и неповторимой личности во

всем ее многообразии определяют конечные результаты шизофренного синдрома в обоих указанных разрезах.

Постановка вопроса. Поэтому, если подвергать изучению как биохимическую, так и психопатологическую сторону болезни, необходимо прежде всего исследовать, что в этой болезни является личностной реакцией на психическое или непсихическое нарушение и что — самим этим нарушением. Для этого необходим анализ как личности, так и функции. Анализ личности должен привести от индивидуального случая к общезначимым законам иерархической структуры личности. Анализ функции исходит из симптоматики патологического процесса и путем продолжительного изучения устанавливает группу симптомов, типичную для определенных патологических процессов. В основе этих симптоматологических групп и можно будет обнаружить подлинный патологический процесс, именуемый «шизофренией».

Личностные реакции. В одной из прежних работ мы описали разнообразные реакции, которые могут возникать в иерархически различных защитных зонах личности в результате и на основе шизофренного процесса. Чем больше преобладает личностная реакция, тем труднее становится перекинуть мост к биохимическим аспектам, тем меньше остается здесь места для подобных исследований. Если личность отвечает на воздействие основного шизофренного процесса реакцией примитивных защитных механизмов, инстинктов или условных рефлексов, возникает острая кататония или кататонические реакции. Если же ответ личности будет построен на основе ее этико-эстетических переживаний, мы услышим «философское мудрствование» и паралогические рассуждения. В обоих случаях преобладает личностная реакция, из-за которой прямая связь с биохимическими аспектами становится невозможной. Совершить переход к этим аспектам можно попытаться в промежутках между обеими крайностями шизофрении. Наша цель состоит поэтому в том, чтобы наметить определенные продольные типы патологических процессов и привести их в связь с определенными симптоматологическими группами.

Типы шизофренных процессов. На основе 500 случаев шизофрении, изучавшихся в течение ряда лет, были установлены определенные типы процессов, о чем уже сообщалось ранее.

Эти типы
поперечным
с уверенно
ный анализ
воляет при
му диагнозу
тщательного
дальнейших
заться, что б
териале разн

На вопро
стная реакци
какого-либо
пример, эндо
реакции перв
пример, как
биохимическ
цифические
рушенной ли
пы реакций
этим путем
препаратов н
биохимическу
нелепостью.

Шизофр
ми в шизофре
щие. Шизоф
или минуты,
вполне норма
ное расстройс
а больной мо
ленного «набл
в болезнь ч
могут быть
тельными
нельзя заб
вся пробл
быть може
ного смыс
мому судьбе
впоследствии
Этот мим
вить в связь

Эти типы процессов настолько связаны с начальным поперечным синдромом, что с самого начала можно почти с уверенностью предсказать ход болезни. Функциональный анализ поперечной симптоматологической группы позволяет прийти к определенному статистически достоверному диагнозу продольного течения болезни. Только после тщательного анализа материал может стать предметом дальнейших исследований. Без такого анализа может оказаться, что биохимическое исследование построено на материале разнородных, а поэтому и несравнимых случаев.

На вопрос о том, является ли эмоциональная личностная реакция результатом первичного шизофренного или какого-либо другого фактора, не может дать ответа, например, эндокринологическое исследование. Личностные реакции первичного организационного уровня, такие, например, как кататония, непригодны для установления биохимических аспектов шизофрении, так как это неспецифические реакции на первичные защитные ответы нарушенной личности. Самая попытка обнаружить такие типы реакций в экспериментах над животными, исследовать этим путем действие определенных фармакологических препаратов на животных и построить на этом какую-то биохимическую теорию шизофрении является очевидной нелепостью.

Шизофренный процесс. Решающими факторами в шизофренном процессе у человека являются следующие. Шизофренный опыт может длиться лишь секунды или минуты, и за ним могут следовать долгие периоды вполне нормального опыта. В редких случаях шизофренное расстройство может не вызывать личностной реакции, а больной может производить впечатление чем-то изумленного «наблюдателя», но не по-настоящему вовлеченного в болезнь человека. О том, что шизофренные симптомы могут быть кратковременными вспышками между длительными периодами совершенно нормального опыта, нельзя забывать при биохимическом исследовании, иначе вся проблема шизофрении потеряет смысл. Длящееся, быть может, одну лишь секунду переживание извращения смысла какого-либо события может показаться са-мому субъекту лишь чем-то поразительным, и только впоследствии ответ может стать личностной реакцией.

Этот мимолетный опыт следовало бы попытаться поставить в связь с определенными биохимическими или ней-

рофизиологическими факторами, чтобы можно было найти ключ к объяснению шизофренного процесса.

Экзогенные типы реакции и шизофрении. Ввиду сложности нейрофизиологической организации нашего головного мозга подобная попытка представляется в настоящее время совершенно безнадежной. Типы реакций, характеризующиеся преимущественно элементами интоксикации, сумеречных состояний или делирия, т. е. типы экзогенные, не имеют решительно никакого отношения к шизофренному процессу, а являются лишь ответами нейрофизиологической или анатомической организации нашего головного мозга на действия вредных агентов. Однако теория реактивных типов вносит сюда некоторые поправки, основываясь на экспериментальном установлении двух экзогенных типов реакций с первичной специфичностью: синдромов, вызываемых LSD-25, и дибенаминовых психозов.

Что касается психоза, вызываемого LSD-25, то нужно отметить, что этот препарат не создает шизофрении, а шизофренные симптомы в строгом смысле слова не встречаются при этом психозе. Можно, однако, сказать, что в некоторых редких случаях вызываемые LSD-25 симптомы заставляют предположить, что в их основе лежит тот же механизм, который дает начало шизофренным психозам. Но тождественность механизма еще не свидетельствует о тождественности функционального процесса в смысле причинной цепи. Мы можем лишь высказать осторожное предположение, что при некоторых синдромах, вызванных LSD-25, в процесс вовлекается тот же механизм, который лежит в основе шизофренных психозов. Здесь перед нами, с одной стороны, модель, а с другой — параллель к ней, и все дальнейшие гипотезы должны это иметь в виду.

Изучая этот механизм, нетрудно увидеть, что явления, обычно порождаемые введением LSD-25, а порой наблюдаемые и при шизофрении, представляют собой искажения оптических переживаний. Как показал анализ Pötzl и его сотрудников, патология головного мозга дает много примеров подобных явлений. Когда эти оптические искажения касаются людей, они очень сходны с теми, которые встречаются при психозах. Их часто можно обнаружить на начальной стадии шизофрении. Критерием того, что данный механизм является параллельным, служит кратковременность искажения. Из этого нужно сделать вы-

вод, что воспри-
дающим механ-
ные искажения
поражениями.
те же самые по-
Функцио

Феноменологич-
френии в начал-
том в отношении
шизофрении и
защиты головной
тельно показыва-
охватывает все
го, что и при д-
способности и
без изменений,
«я знаю этого»
ми или искаже-

Это заставля-
ражается лишь
Кроме того, со-
функция возмо-
но может быть
текучесть»), ст-
Эти три вида с-
шиваться как
К тому же все
зации и стабиль-
например, дли-
можным как л-
ных определен-
влеченному мн-
конкретному мн-
пают дви-
стройст-
значит-
ниже
лагать
этого у
гически
цией. П-
поэтому
дефекта».

вод, что восприятие было первоначально искажено передающим механизмом. Rötzel показал, что такие перцептивные искажения обуславливаются таламо-комиссуральными поражениями. Имеются указания, что LSD-25 поражает те же самые неврогистологические системы.

Функциональный анализ шизофрении. Феноменологическое сходство различных случаев шизофрении в начальной стадии является центральным моментом в отношении между функциональной психопатологией шизофрении и нейрофизиологическим механизмом организации головного мозга. Функциональный анализ убедительно показывает, что шизофренный процесс никогда не охватывает всего головного мозга в целом: это видно из того, что и при длительных психозах память, математические способности и даже творческая активность могут остаться без изменений, тогда как простейшие отношения типа «я знаю этого человека» могут стать спутанными, неясными или искаженными.

Это заставляет предположить, что при шизофрении поражается лишь небольшой, ограниченный участок мозга. Кроме того, согласно психопатологическому анализу, дисфункция возможна в трех основных направлениях, а именно может быть расстройством лабильности («внутренняя текучесть»), стабильности или внутренней организации. Эти три вида функциональных расстройств могут перемешиваться как в поперечном разрезе, так и в продольном. К тому же все они могут приводить к нарушению организации и стабильности. В результате может возникнуть, например, длительное расстройство, которое сделает невозможным как логическое мышление, так и образование точных определений. Может быть утрачена способность к отвлеченному мышлению и станет преобладать тенденция к конкретному мышлению; поток мысли разрывается, выступают двигательные и аффективные расстройства. Эти расстройства сохраняются до самой смерти больного. Это значит, что функциональное расстройство осталось на нижнем уровне, на «уровне дефекта». Есть основания полагать, что биохимические исследования не смогут открыть этого уровня, так как он первично расположен в физиологических механизмах, которые оказались задеты дисфункцией. Предметом биохимического исследования могут быть поэтому лишь те случаи, которые не находятся на «уровне дефекта».

Нейрофизиологическая организация. Мы должны, следовательно, изучать механизмы нейрофизиологической организации головного мозга, которые соматически состоят из скоплений клеток и подчиняются определенным основным правилам. Одно из этих правил состоит, видимо, в том, что для сохранения функции необходима примерно лишь $\frac{1}{10}$ часть ганглиозных клеток каждого такого скопления. Имеется, очевидно, значительный резерв клеток, который может быть еще мобилизован.

Принцип флюктуации. Согласно этому принципу (Arnold) нет надобности предполагать, будто функция выполняется всегда одними и теми же клеточными элементами, так как во взаимодействии между ними может участвовать то один, то другой элемент.

Если при шизофрении поражаются строго определенные и количественно ограниченные клеточные группы головного мозга, точнее говоря, ганглиозные клетки, то отношение их метаболизма к метаболизму всего головного мозга и всего организма в целом нуждается в выяснении. Можно ориентировочно принять, что потребление кислорода всем головным мозгом составляет около 15% того, что потребляет весь организм. В потреблении кислорода головным мозгом участвуют ганглиозные клетки, клетки глиии и клетки стенок кровеносных сосудов. Можно считать, что на ганглиозные клетки приходится около 10% кислорода, потребляемого всем организмом.

Известно, что явления интоксикации связаны с третьим и пятым слоями коры, с клетками Purkinje, и что эти клеточные группы являются основными потребителями кислорода среди всех ганглиозных клеток мозга. Есть основание полагать, что такие типы мозговых реакций, как делирий, сумеречные состояния или интоксикация, связаны с поражением обширных участков мозга. В таких случаях, конечно, вполне допустимо проведение биохимических параллелей к психическим явлениям.

Если же мы будем исследовать какое-нибудь отдельно взятое расстройство в метаболизме клеточных групп, вызвавшее, по нашему предположению, шизофренное заболевание, то необходимо помнить, что эти группы используют незначительную часть того кислорода, который поглощается всеми ганглиозными клетками головного мозга. Эта часть составляет, быть может, 1‰ или 0,1‰ кислорода, потребляемого всем организмом. Представляется поэтому

безнадёжной
метаболическ
а тем более в
мозга. Из ан
из эффектов
дов, так как
на первичную
ражение кото
стройства, со
цессом. На бо
исследовать м
в этом случае
мов, участвую
шизофренном
в известной ст
синдромы, в т
званным LSD-
видированы п
например, янт
Янтарна
ся изменить п
ществ, как хл
сами могут вы
блокирования
LSD-25, или п
средства, кото
В этом отноше
нам углеводны
не полностью)
имеет преимуд
дится предпол
но воздействию
образом клетк
которые влия
фект LSD-2
низмов, кот
ложению, п
цессе. Возд
ный синдром
интереса не
что янтарная
синдромы, как
ного рода исс.

безнадежной всякая попытка обнаружить столь ничтожные метаболические процессы в крупных кровеносных сосудах, а тем более в приводящих и отводящих сосудах головного мозга. Из антагонизма между LSD-25 и серотонином или из эффектов резерпина еще нельзя делать никаких выводов, так как эти средства воздействуют преимущественно на первичную клеточную организацию ствола мозга, поражение которой вызывает тяжелые двигательные расстройства, совершенно не связанные с шизофренным процессом. На больший успех могла бы рассчитывать попытка исследовать метаболизм LSD-25 в головном мозгу, так как в этом случае можно было бы уяснить характер механизмов, участвующих в функциональном расстройстве при шизофренном процессе. Наши собственные исследования в известной степени показали, что некоторые шизофренные синдромы, в той или иной мере сходные с синдромом, вызванным LSD-25, могут быть временно подавлены или ликвидированы путем применения таких метаболитов, как, например, янтарная кислота.

Янтарная кислота. Нет никакого смысла пытаться изменить шизофренный синдром с помощью таких веществ, как хлорпромазин или резерпин, поскольку они сами могут вызывать реакции психотического типа. Для блокирования или нейтрализации синдрома, вызванного LSD-25, или шизофренных явлений пригодны лишь такие средства, которые сами психических реакций не дают. В этом отношении наиболее подходящими представляются нам углеводные метаболиты (хотя и они оправдали себя не полностью). Так как синдром, вызываемый LSD-25, имеет преимущественно характер интоксикации, приходится предположить, что этот препарат или непосредственно воздействует на третий и пятый слой коры, главным образом клетки Purkinje, или образует такие вещества, которые влияют на эти субстраты. Мы полагаем, что эффект LSD-25 лишь отчасти вызывает расстройство механизмов, которые, опять-таки только по нашему предположению, играют существенную роль в шизофренном процессе. Воздействие янтарной кислоты на интоксикационный синдром, вызываемый LSD-25, само по себе большого интереса не представляет, но оно важно в том отношении, что янтарная кислота влияет и на такие шизофренные синдромы, как нарушение зрительных восприятий. Подобного рода исследования могут в конечном итоге привести

к тому, что будет выяснен механизм шизофрении. Мы полагаем, что LSD-25, помимо общего диффузного действия, оказывает еще специфическое влияние на механизмы таламо-комиссуральной системы.

Функции клеток. Поставим вопрос, как происходит разрушение клеточной группы. Такое разрушение возможно, когда перестают функционировать отдельные клетки этой группы (количество таких клеток должно быть

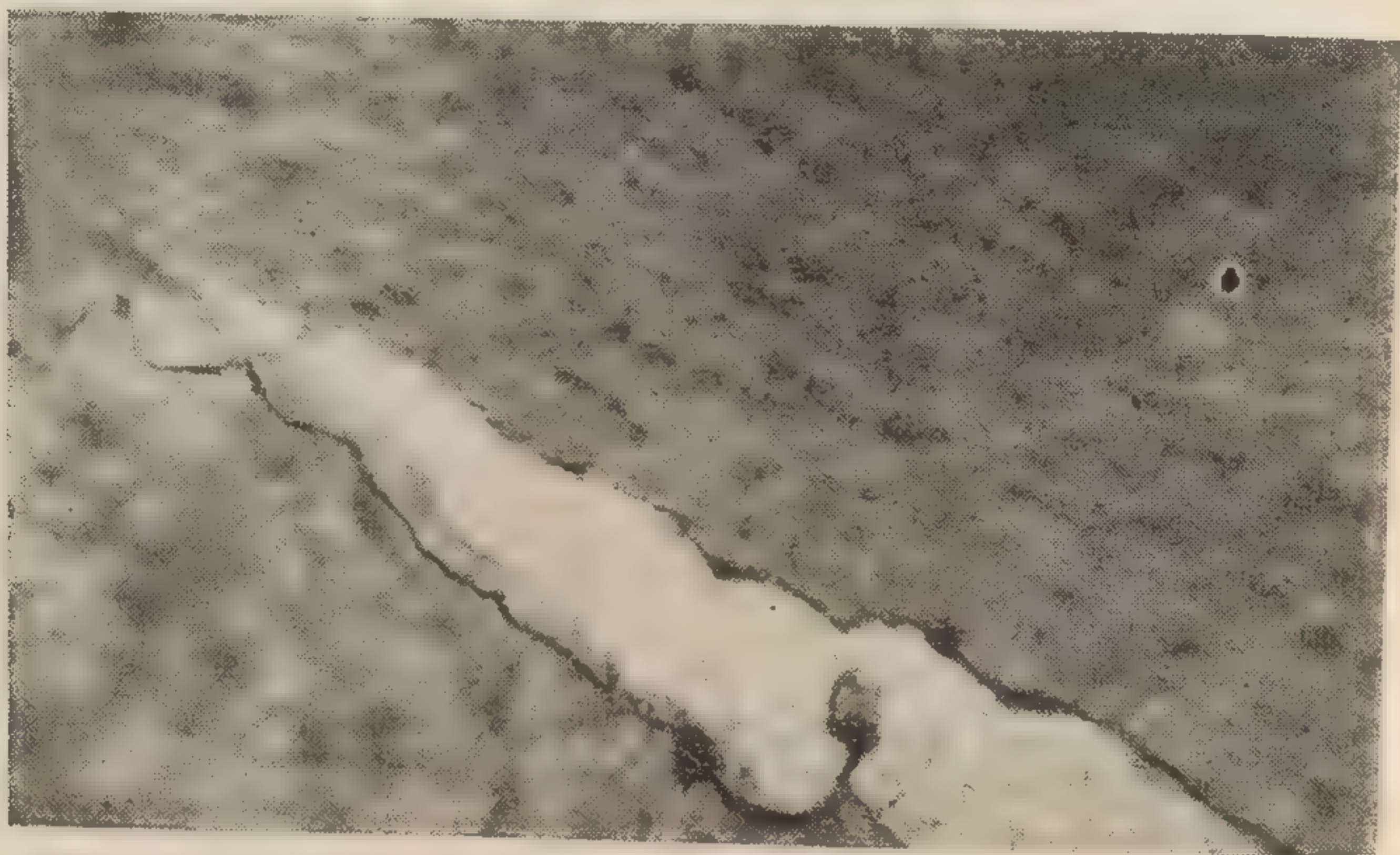


Рис. 1. Авторадиография. C^{14} -янтарная кислота. Кора и лимбическая доля мыши.

достаточно велико). То, что шизофренное расстройство может наступить внезапно и продолжаться всего несколько секунд или доли минуты, вслед за чем наступает выздоровление, показывает, что не все индивидуальные клетки этой группы поражаются одновременно. Здесь имеется, по-видимому, механизм, который действует приблизительно следующим образом: отдельные элементы данного функционального скопления клеток разрушаются во все более короткие промежутки времени, пока не разрушится вся система. Правда, вначале функциональное расстройство индивидуальной клетки может быть, по-видимому, преходящим, поскольку по истечении некоторого времени все скопление клеток вновь начинает функционировать. Ввиду

беспорядочного
положить, что
дит к какой-т
если расстрой
ло необратимы
нем уровне, а с

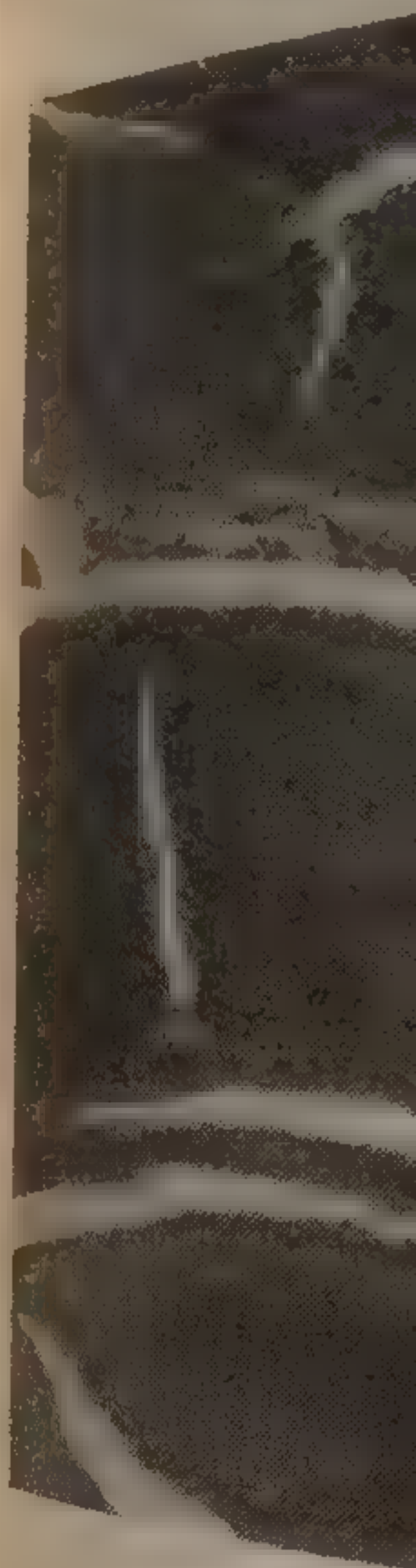


Рис. 2. Автора

Таким обра
низации постро
блему функцио
стности, метабо
Ради
учен
ды дел
метабо.
общего.
Един
зование
тически
21 Биохимия

беспорядочного восстановления клеток можно также предположить, что повторный процесс в конечном счете приводит к какой-то дезорганизации функции. В результате, если расстройство клеток достигло такой степени, что стало необратимым, функция не может сохраняться на прежнем уровне, а стабилизируется на более низком.

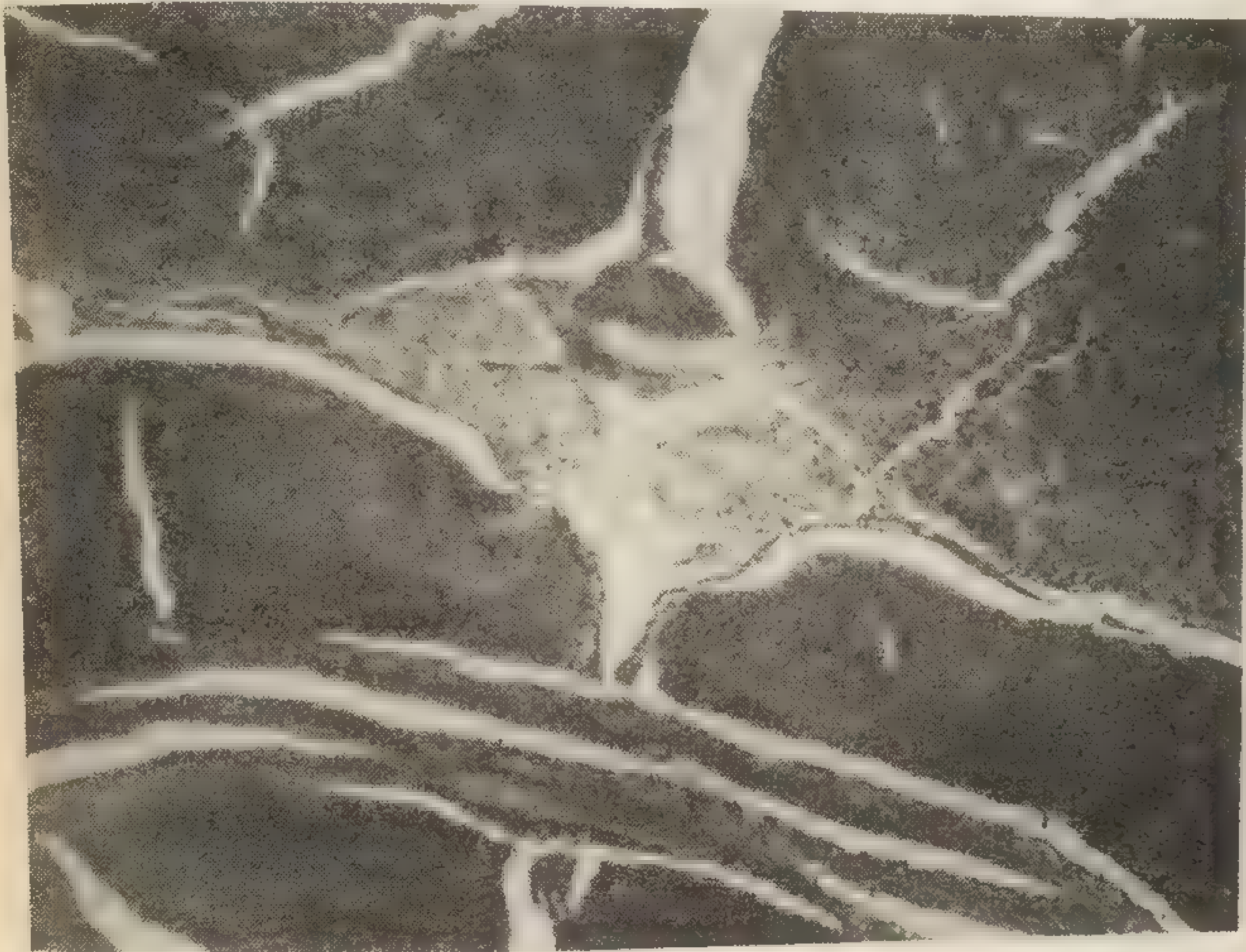


Рис. 2. Авторадиография. C^{14} -диэтиламид лизергиновой кислоты. Кора и лимбическая доля мыши.

Таким образом, изучение нейрофизиологической организации пострадавшего механизма помогает уяснить проблему функционирования индивидуальных клеток и, в частности, метаболизм ганглиозных клеток.

Радиоактивная янтарная кислота и изучение клеточного обмена. Общепринятые методы делают, по-видимому, почти невозможным изучение метаболизма индивидуальной клетки вне метаболизма общего.

Единственно возможный здесь путь — это использование радиоактивных изотопов, что может быть гистологически обнаружено на авторадиограмме.

Рис. 1 показывает распределение C^{14} — радиоактивной янтарной кислоты по некоторым структурам отдельных ганглиозных клеток.

Синаптическая передача. Попытка исследовать данное расстройство методом изучения синаптической передачи представляет собой трудную задачу, так как синаптические функции отдельной ганглиозной клетки зависят от биохимии ее мембранной структуры, которая в свою очередь зависит от внутреннего строения клетки и ее ядерных элементов. Следовательно, изучая отклонения в синаптической передаче, мы видим лишь периферическое звено цепи, начало которой находится внутри ядра или в биохимических структурах вокруг него.

ЛИТЕРАТУРА

1. Altschule M. Bodily Physiology in Mental and Emotional Disorders, 1953.
2. Amin A. H., Crawford T. B. a. Gaddum J. H. Proc. 19th International Physiol. Congress, 1953.
3. Arnold O. H. Wien. Ztschr. Nervenhk., 1955, 10, 85—120.
4. Arnold O. H. Schizophrener Prozess und schizophrene Symptomesetze: eine prognostisch-statistische Grundlagenstudie. Wiener Beiträge zur Neurologie und Psychiatrie, v. 4, 1955.
5. Arnold O. H. Wien. Arch. f. Psychiatr., Psychol. u. Neur., 1956, 6, 3 u. 4.
6. Arnold O. H. u. Hofmann G. Wien Ztschr. Nervenhk., 1955, 11, 92—104.
7. Arnold O. H. u. Hofmann G. Wien Ztschr. Nervenhk., 1957, 13, 438—445.
8. Arnold O. H., Hofmann G. u. Leupold-Löwenthal H. Wien. Ztschr. Nervenhk., 1957, XIII, 4; XV, 1.
9. Berde B. et Cerletti A. Helv. Physiol. et Pharmacol. Acta., 1956, 14, 325—333.
10. Bleuler M. Endokrinologische Psychiatrie, 1955.
11. Bleuler M. Dtsch. med. Wschr., 1956, 81, 1078—1081.
12. Bonnhöfer W. Handb. der Psychiatrie, 1912.
13. Brodie P. A. Shore B. A. et Pletscher A. Science, 1956, 123, 992—993.
14. Buscaino V. M. Schizofrenie, 1932.
15. Buscaino V. M. Gazz. Sanit. 1949, 20, 417—420.
16. Cerletti A. Münch. med. Wschr., 1956, 98, 1005—1006.
17. Cerletti A. a. Berde B. Experientia, 1955, 11, 312—313.
18. Cerletti A. a. Rothlin E. Nature, 1955, 176, 785—786.
19. Correale P. J. Neurochem., 1956, 11, 112—113.

20. Delay J. Denik 110 (11), 112—131.
21. Ewald G. V. Arch. 23, 30—31.
22. Ewald G. Dtsch. 24, 30—31.
23. Fischer R. J. M. 25, 30—31.
24. Flügel F. u. Be 26, 30—31.
25. Gaddum J. a. 27, 30—31.
26. Georgi F. u. an 28, 30—31.
27. Ginzel K. H. a. 29, 30—31.
28. Gjessing R. Arch. 30, 30—31.
29. Gjessing A. Arch. 31, 30—31.
30. Greving A. Arch. 32, 30—31.
31. Hoagland H., P 33, 30—31.
32. Freeman H., H 34, 30—31.
33. Hoagland H., 35, 30—31.
34. Hoffer A., Osm 36, 30—31.
35. Hoch P. H. Am. 37, 30—31.
36. Jahn D. Arch. f. 38, 30—31.
37. Jahn D. a. Gre 39, 30—31.
38. Jasper H. EEG 40, 30—31.
39. Kahr N. a. Fisc 41, 30—31.
40. Kleist K. Forts 42, 30—31.
41. Kraepelin E. 43, 30—31.
42. Lanz V., Cerle 44, 30—31.
43. Lewis J. L. a. 45, 30—31.
44. Lingjaerde C. 46, 30—31.
45. Mall G. Arch. 47, 30—31.
46. Mayer-Gross 48, 30—31.
47. Meynert T. L. 49, 30—31.
48. Meynert T. L. 50, 30—31.
49. Moruzzi G. a. 51, 30—31.
50. Osmond H. a. 52, 30—31.
51. Patzig B. a. 53, 30—31.
52. Pincus G., H 54, 30—31.
53. Pincus G. 55, 30—31.
54. Poloni A. 56, 30—31.
55. Pötzl O. 57, 30—31.
56. Purpura 58, 30—31.
57. Reiss M. 59, 30—31.
58. Rinaldi R. 60, 30—31.
59. 61, 30—31.
60. 21*

20. Delay J., Deniker P. a. Harl J. M. *Ann. méd. psychol.*, 1952, 110 (II), 112—131.
21. Everts E. V. *Arch. Neurol. and Psychiatr.*, 1956, 75, 49—53.
22. Ewald G. *Lehrbuch der Neurologie und Psychiatrie*, 1948.
23. Ewald G. *Dtsch. med. Wschr.*, 1954, 79, 1813—1817.
24. Fischer R. J. *Ment. Sci.*, 1954, 100, 623—631.
25. Flügel F. u. Bente G. *Dtsch. med. Wschr.*, 1956, 81, 2071—2074.
26. Gaddum J. a. Hameed K. A. *Brit. J. Pharmacol.*, 1954, 9, 240—248.
27. Georgi F. u. and. *Schweiz. med. Wschr.*, 1951, 81, 817.
28. Ginzell K. H. a. Mayer-Gross W. *Nature*, 1956, 178, 210.
29. Gjessing R. *Arch. f. Psychiatr.*, 1932, 96, 319—473.
30. Gjessing A. *Arch. f. Psychiatr.*, 1935, 104, 355—416.
31. Greving A. *Arch. f. Psychiatr.*, 1941, 112, 613—663.
32. Hoagland H., Pinows G., Elmadjian F., Romanoff L., Freeman H., Hope J., Ballan J., Berkeley A. a. Carlo J. *Arch. Neurol. a. Psychiatr.*, 1953, 69, 470—485.
33. Hoagland H., Rinkel M. a. Hyde R. M. a. *Arch. Neurol. and Psychiatr.*, 1955, 73, 100—109.
34. Hoffer A., Osmond H. a. Smythies J. J. *Ment. Sci.*, 1954, 100, 29—45.
35. Hoch P. H. *Am. J. Psychiatr.*, 1955, 111, 787—790.
36. Jahn D. *Arch. f. Psychiatr.*, 1939, 109, 304—306.
37. Jahn D. a. Greving H. *Arch. f. Psychiatr.*, 1936, 105, 105—120.
38. Jasper H. *EEG a. Clin. Neurophysiol.*, 1949, 1, 405—419.
39. Kahr N. a. Fischer W. *Wien. klin. Wschr.*, 1957, 35, 41—44.
40. Kleist K. *Fortschritte der Psychiatrie*, 1947.
41. Kraepelin E. *Lehrbuch der Psychiatrie*, 1917.
42. Lanz V., Cerletti A. a. Rothlin E. *Helv. Physiol. et Pharmacol. Acta*, 1955, 13, 207—216.
43. Lewis J. L. a. McIlwain H. *Biochem. J.*, 1954, 57, 680—684.
44. Lingjaerde O. *Arch. f. Psychiatr.*, 1953, 191, 114—133.
45. Mall G. *Arch. f. Psychiatr.*, 1952, 187, 391—403.
46. Mayer-Gross W., McAdam W. a. Walker J. *Nervenarzt*, 23, 30—31.
47. Meynert T. *Lehrbuch der psychischen Krankheiten*, 1865.
48. Meynert T. *Psychiatry, a clinical treatise on diseases of the forebrain*, 1885.
49. Moruzzi G. a. Magoun H. W. *EEG a. Clin. Neurophysiol.*, 1949, 1, 455—473.
50. Osmond H. a. Smythies J. J. *Ment. Sci.*, 1952, 98, 309—315.
51. Patzig B. a. Block W. *Nature*, 1953, 40, 13.
52. Pincus G., Hoagland H., Freeman H., Elmadjian F. a. Romanoff L. *Psychosomat. Med.*, 1949, 11, 74—101.
53. Pincus G. a. Hoagland H. *Am. J. Psychiatr.*, 1950, 106, 641—650.
54. Poloni A. *Cervello*, 1955, 31, 231—242.
55. Pötzl O. *Wien. med. Wschr.*, 1933, 83, 129—131, 160—161, 189—191, 217—219.
56. Pötzl O. *Wien. med. Wschr.*, 1950, 100, 62—66.
57. Purpura D. P. *Arch. Neurol. and Psychiatr.*, 1956, 75, 122—131.
58. Reiss M. *Arch. Psychiatr.*, 1952, 187, 488—520.
59. Rinaldi R. a. Himwich H. *Ann. New York Acad. Sci.*, 1955, 61, 27—35.

60. Rinkel M. de Shon H. J., Hyde R. W. a. Solomon H. C. Am. J. Psychiatr., 1952, 108, 572—578.
61. Rinkel M., Hyde R. W., Solomon H. C. a. Hoagland H. Am. J. Psychiatr., 1955, 111, 881.
62. Rinkel H., Hyde R. W. a. Solomon H. C. Dis. Nerv. Syst., 1954, 15, 259—264.
63. Rinkel M., Hyde R. W. a. Solomon H. C. Dis. Nerv. Syst., 1955, 16, 1.
64. Shaw E. a. Woolley D. W. Science, 1956, 124, 121—122.
65. Shore P. A., Silver S. L. a. Brodie B. B. Science, 1955, 122, 284—285.
66. Solms H. Praxis, 1956, 45, 746—749.
67. Stoll W. A. Arch. Neurol. u. Psychiatr., 1947, 60, 279—323.
68. Stoll W. A. Schweiz. med. Wschr., 1949, 79, 110.
69. Stoll W. A., Rothlin E., Rutschmann J. a. Schalch W. Experientia, 1955, 11, 396.
70. Takahashi Y. Folia psychiatr. and neurol., 1953, 7, 3.
71. Tyler D. B. Dis. Nerv. Syst., 1955, 16, 293—299.
72. Vogt C. a. Vogt O. Vom Sitz und Wesen der Krankheiten, 1937.
73. Wagner-Jauregg J. Wien. klin. Wschr., 1928, 78, 454.
74. Wagner-Jauregg J. Monatsschr. f. Psychiatr. u. Neurol., 1928, 68, 678.
75. Woolley D. W. a. Shaw E. Proc. Nat. Acad. Sci., 1954, 40, 228.

II. НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ОБМЕН

Bernhard

Относительно
имеются больш
тальной психиа
фенотазинами
пользу органиче
Возникает в
ми, генетическ
ставляется ли
шения обмена,
зимной недоста
болезней.

Тенденция к
шизофренических
цессов в различ
психозов без сп
приступа спонт
тельствует о бо
болеваниях. Во
зация обменны
жение не было
точная дисфунк
чит, что ремисс

Не удивитель
исчезать самоп
ния. Молодой с
ной
ни
ли
же
не
зац
Ну
внут

II. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ РАССТРОЙСТВА ОБМЕНА ПРИ ШИЗОФРЕННЫХ ПСИХОЗАХ

Bernhard Patzig

Относительно этиологии шизофренических заболеваний имеются большие разногласия. Результаты экспериментальной психиатрии и наших опытов с шоковой терапией, фенотиазинами и производными раувольфии говорят в пользу органической обусловленности этих болезней.

Возникает вопрос, подтверждается ли это клиническими, генетическими и морфологическими данными и представляется ли вероятным, чтобы наследственные нарушения обмена, возникающие, быть может, в связи с энзимной недостаточностью, были основой шизофренических болезней.

Тенденция к обратимости, типичная и характерная для шизофренических психозов, помогает изучению обменных процессов в различных фазах болезни. 8—10% шизофренических психозов без специального лечения дают после первого приступа спонтанную ремиссию без рецидива. Это свидетельствует о большом значении обратимости при этих заболеваниях. Восстановление функций клеток и нормализация обменных процессов возможны лишь там, где поражение не было стойким. Если имеется какая-нибудь остаточная дисфункция, пусть даже незначительная, это значит, что ремиссия не была полной.

Не удивительно, что органические изменения могут исчезать самопроизвольно или после надлежащего лечения. Молодой организм обладает большой восстановительной силой, но и в пожилом возрасте органические болезни — в результате лечения или без него — могут проходить, как это видно на примере заболеваний щитовидной железы. Известно также, что аналогичным образом могут исчезать заболевания печени. Эта способность к нормализации функции сохраняется до преклонного возраста. Нужно иметь, однако, в виду, что паренхиматозные клетки внутренних органов (грудной клетки и брюшной полости)

восстанавливаются посредством митотического деления, но в ганглиозных клетках головного мозга дело обстоит иначе: в этом отношении мозг отличается от всех других органов. Если, как мы и предполагаем, первичные изменения при шизофренических заболеваниях происходят в ганглиозных клетках головного мозга, то восстановительные процессы в этих клетках должны протекать иначе.

Различные клинические формы шизофрении. Примечательно, что шизофрения может проявляться в различных клинических формах: в виде гебефрении, кататонии и паранойи. Гебефрения развивается преимущественно в период полового созревания, кататония — на третьем десятке жизни, паранойя же — в более позднем возрасте. Все эти три формы могут встречаться у одного и того же больного, то следуя друг за другом, то частично налагаясь друг на друга, то смешиваясь в каких-либо других сочетаниях. На время их появления влияют возраст и периоды повышенной реактивности, как, например, периоды полового созревания, беременности или климактерия.

Каждая из этих форм отличается особым видом психической недостаточности, а причины их коренятся, в конечном счете, в дисфункции головного мозга. Если предположить, что в разные периоды жизни поражаются лишь определенные участки головного мозга, то отсутствие заметных морфологических изменений в мозгу больных шизофренией при вскрытии указывает на чрезвычайно мелкие органические изменения, быть может, в капиллярах или в отдельных слоях нервных клеток.

Наследственность. Клинические и генетические исследования не оставляют никаких сомнений в том, что шизофрения — заболевание наследственное и, следовательно, обусловлено мутацией генов. Спрашивается, как происходит эта мутация и как связаны ее результаты с клиническими и морфологическими данными, особенно же с различными возрастными формами шизофрении. Известно, что действие генов, подвергшихся мутации и вызывающих шизофрению, на одинаковых близнецов различно. Почему в 85% всех случаев заболевают оба близнеца, а в 15% — лишь один из них? Обычно оба заболевают в течение короткого времени, но иногда один заболевает лет на 20 или больше позднее, чем другой: один становится гебефреником в период полового созревания, а у другого развивается паранойя на 42-м году жизни.

Известно, что состав «генотипа» (Expressivitäts) на одинаковых близнецов может быть разным? Прихожу к выводу, что созревания обусловлены факторами, наряду с дополнительными факторами наших предыдущих шизофренических заболеваний (trans), различия в политическом и политическом также допустить шизофренических заболеваний типично распространено среди может проявиться (вспомогательный) Генотипный, полосатое значительное в как эти элементы то причины объективных влияний близнецов, из них, достаточная для остальных интенсивных близнецов, желтый паротит воздействием никто не период жизни предрасположен. Клинически что наружные изменения ток головного обмена и ингибированием

Известно, что благоприятный или неблагоприятный состав «генотипа» может влиять на «выразительность» (Expressivitätsgrad) мутировавшего гена. Почему, несмотря на одинаковый генетический состав, у одного близнеца психоз может наступить с таким запозданием относительно другого? Приходится допустить, что появление у одного из близнецов шизофренного процесса в период полового созревания обусловлено неблагоприятными экзогенными факторами, например инфекцией или интоксикацией, при дополнительном влиянии половых гормонов. На основе наших предыдущих исследований мы полагаем, что при шизофрении мы имеем дело с доминантным слабым геном, обладающим различной «степенью проникновения» (Penetranz), различной «выразительностью» (Expressivitätsgrad) и политописическим действием (главный ген). Приходится также допустить наличие различных аллелей. В семьях шизофреников мы находим возрастающее количество шизофренных типов: это предрасположение широко распространено среди человеческой популяции и в числе других может проявиться в результате обменных аномалий печени (вспомогательный ген).

Генотипный фон, модификаторы, вспомогательные гены, полосатое тело и гормоны оказывают более или менее значительное влияние на эффекты мутирующего гена. Так как эти элементы имеются у обоих одинаковых близнецов, то причины обнаружившейся болезни следует искать во внешних влияниях. По-видимому, для 85% одинаковых близнецов, из которых каждая пара заболевает шизофренией, достаточно и слабых экзогенных факторов, тогда как для остальных 15% эти влияния должны быть более интенсивными. Так, например, один из одинаковых близнецов перенес ранний туберкулез или тяжелый паротит, тогда как другой этим внешним вредным воздействиям не подвергался. Избежать подобных воздействий никто не может, но все дело в том, в какой период жизни человек им подвергается и к чему он предрасположен.

Клинические и генетические опыты заставляют думать, что нарушения при шизофренных психозах состоят в легких изменениях обменного характера внутри нервных клеток головного мозга, а это позволяет предположить, что эти обменные расстройства вызваны утратой или усилением ингибирующего фактора.

Принимая все это во внимание, мы приходим к следующим выводам:

а) Шизофренические психозы являются заболеваниями головного мозга.

б) Они являются болезнями наследственными, которые обусловлены одним или несколькими генами, подвергшимися мутации.

в) Политопический эффект этого мутирующего, главного гена осуществляется через обменные процессы внутри ганглиозных клеток определенных участков головного мозга.

г) Болезнь проявляется под влиянием экзогенных факторов так, что в соответствии с мощностью как мутирующего, так и вспомогательных генов она выступает то раньше, то позже, то в легкой форме, то в тяжелой. Нестойкость заболевания характерна для слабых генов.

д) Тенденция к спонтанным ремиссиям свидетельствует о небольших метаболических изменениях, имеющих, однако, решающее значение для жизни ганглиозных клеток.

Мы имеем, следовательно, дело со сложным патологическим синдромом. Морфология, физиология и биохимия помогают нам создавать теорию патологических клеточных реакций.

Морфологические изменения клеток головного мозга. За последние 15 лет наука морфологии далеко ушла вперед. Жизнь и развитие клеток некоторых отделов головного мозга были исследованы с помощью более точных методов. Нейрофизиологическая и морфобиологическая техника по-новому осветила жизнь ганглиозных клеток и их функции. Мы приобрели ценные сведения о некоторых болезнях, как, например, о болезни Паркинсона и о шизофрении, и начинаем уже понимать сложный метаболизм головного мозга, в частности ганглиозных клеток. Понимание клинических симптомов шизофрении как следствия внутриклеточных изменений в определенных участках мозга открыло новые перспективы в исследовании различных функций головного мозга и в лечении психических заболеваний.

Результаты морфологических изысканий С. и О. Vogt и их сотрудников дают нам представление об эффектах главного мутирующего гена. Для примера сошлюсь на работу von Buttlar-Brentano. Исследование головного мозга

больных шизофренией
доказать, что
зальном ядре
Из факта зрительного
нервных клеток
лать вывод о
стка и о связи
Различные
ются также
однако в сочетании
клеток они
шизофренических.

Сходные,
дались и в д
ных: в зрите
доле, в височ
значительные
nucleus media
зрительного б
вовлечены в
жена третья
dus) и в putan
которые указыв
дификациями
При паранойе
каких клеточн
точная патоло
ных участков
обменных про
быть может, с
нужно подчер
физиологическ
ном аппарате
вают на реакц
ток против вре
воспалительны
при шизофрени
женные измен
ных реакций
Главный ге
интенсивность
главным образ
ская доля, висс

больных шизофренией (из коллекции Vogt) позволило ей доказать, что клеточные изменения локализовались в базальном ядре (*nucleus basalis, substantia innominata*). Из факта значительного уменьшения объема гигантских нервных клеток головного мозга кататоников можно сделать вывод о частичном недоразвитии этого ядерного участка и о связанной с этим уязвимости нервных клеток. Различные изменения клеток в базальном ядре встречаются также при других болезнях и в пожилом возрасте, однако в сочетании с «карликовостью» гигантских нервных клеток они могут быть специфичны для некоторых форм шизофрении.

Сходные, но разной степени изменения клеток наблюдались и в других отделах головного мозга тех же больных: в зрительном бугре, в лобной доле, в лимбической доле, в височной доле и в базальных ганглиях. Особенно значительные поражения оказались в зрительном бугре, *nucleus medialis et anterior* (1); остальные ядерные участки зрительного бугра, как, например, *n. lateralis anterior*, были вовлечены в меньшей степени (12). В височной доле поражена третья извилина (2). В бледном ядре (*globus pallidus*) и в *putamen* были найдены такие изменения (15), которые указывали на взаимосвязь между структурными модификациями и изменениями произвольных движений. При паранойе в отличие от кататонии не обнаружено никаких клеточных изменений в *corpus pallidum*. Внутриклеточная патология структуры ганглиозных клеток различных участков головного мозга указывает на патологию обменных процессов в этих нервных клетках, что является, быть может, следствием генных мутаций. В этой связи нужно подчеркнуть, что мы все яснее начинаем понимать физиологическое значение структурных изменений в ядерном аппарате клетки. Эти структурные изменения указывают на реакцию защитных механизмов ганглиозных клеток против вредных воздействий. Отсутствие сосудистых и воспалительных изменений позволяет предположить, что при шизофренических заболеваниях морфологически выраженные изменения клеток обусловлены изменением обменных реакций в самих нервных клетках.

Главный ген действует политопически и с различной интенсивностью, при этом, помимо зрительного бугра, главным образом страдают части лобной доли, лимбическая доля, височная доля и базальные ганглии. В зависи-

мости от степени активности главный ген может проявлять себя в разных сочетаниях, что дает различные клинические типы болезни. Для интенсивности деятельности гена решающее значение имеет время проявления: если воздействие мутирующего гена совпадает во времени с периодом развития мозга, может получиться частичное недоразвитие известных корковых слоев или «карликовость» некоторых видов клеток. В более поздние периоды эти влияния могут оказаться менее неблагоприятными. Этим путем можно объяснить различные клинические, генетические и морфологические факты. Высокоорганизованная структура ганглиозных клеток создает в этом отношении очень много возможностей.

Больные нервные клетки как причинный фактор. Факты привели нас к предположению о том, что при шизофренических процессах в некоторых отделах головного мозга имеются больные ганглиозные клетки. Эти больные нервные клетки являются, вероятно, причиной различных функциональных нарушений, которые через зрительный бугор, лимбическую долю или через другие пути подбугорья вызывают вторичные изменения в вегетативных центрах. Это подтверждается результатами лечения фенотиазинами и резерпином, которые в большей или меньшей степени противодействуют возбуждению в коре головного мозга.

Возникает вопрос о том, какое действие оказывают больные и погибшие клетки. По мнению С. и О. Vogt, психотические симптомы вызываются заболеваниями ганглиозных клеток, но не зависят от количества погибших клеток.

Взаимодействие между геном и ферментом. Как влияет мутирующий ген на пораженные нервные клетки? Нужно думать, что между геном и специфически направленной ферментной реакцией имеется связь, подобно той, какую описал Butenandt в своей статье об образовании генами пигмента у насекомых (4). Через посредство ферментов гены воздействуют на некоторые фазы трансформации субстрата. Химический анализ активного вещества гена (Genwirkstoff) и его отношения с геном и пигментом открыли возможности экспериментального анализа генного цепного действия (Genwirkkette).

Мы мало знаем о типах взаимодействия между генами и ферментами. Весьма вероятно, что или фермент производится

геном, или ген
особые актив
есть основан
ство ферментов

Заключ
потезу: при ш
ки претерпева
аномалий энз
зывает патол
процессах гол
изменения в
обмен в пора
выпадению и
perfremde) ам
розное воспал
рых отделах
ного отека Qu
число нервны
шаются сравн
добным путем
ны, могут воз
гена, от котор
В периоды по
определенного
могут прямо т
ческие фермент
дят к шизофр

ЛИТЕРАТУРА

1. Bäumer H.
2. Beheim-Selmer
Schlāfenlapp
Internation
3. Block
siolog. C
Z. f. Natu
4. Butena
5. Buttlar
6. Buttlar
7. Buttlar
8. Casper

геном, или ген катализирует активность энзима, образуя особые активаторы или ингибиторы. Во всяком случае, есть основание полагать, что гены действуют через посредство энзимов (8, 14).

З а к л ю ч е н и е. Мы приняли следующую рабочую гипотезу: при шизофренических заболеваниях ганглиозные клетки претерпевают изменения под влиянием наследственных аномалий энзимного характера, т. е. генная мутация вызывает патологические энзимные реакции в обменных процессах головного мозга. Эти реакции могут создавать изменения в проницаемости оболочек, влиять на белковый обмен в пораженных ганглиозных клетках и приводить к выпадению ингибирующего фактора. Чужеродные (*körperfremde*) амины также могут вызвать ограниченное серозное воспаление, способствуя возникновению в некоторых отделах головного мозга рецидивирующего парциального отека Quinke. При этом, хотя сравнительно большое число нервных клеток оказывается пораженными, разрушаются сравнительно немногие (*Zellüsken*). Этим или подобным путем экзогенные факторы, т. е. амины или токсины, могут воздействовать на развитие того мутирующего гена, от которого зависит поражение головного мозга. В периоды повышенной восприимчивости и при условии определенного предрасположения эти экзогенные факторы могут прямо или косвенно вызывать в клетках патологические энзимные реакции, которые в конце концов приводят к шизофреническому процессу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bäumer H. J. f. Hirnforschung, 1954, 1, 156—172.
2. Beheim-Schwarzbach D. Anatomische Veränderungen im Schläfenlappen bei «funktionellen» Psychosen. Proceedings, 1st International. Congr. Neuropathol., 1951.
3. Block W., Block K. a. Patzig B. Hoppe-Seyler's Z. f. physiolog. Chemie, 1952, 290, 160—168, 230—236; 1952, 291, 119—120. Z. f. Naturf., 1953 8b (B), 440—444.
4. Butenandt A. Verhlg. Ges. Dt. Naturf. u. Ärzte, 1953.
5. Buttlar-Brentano K. J. Nerv. Ment. Dis., 1952, 116, 646—653.
6. Buttlar-Brentano K. J. f. Hirnforschung, 1954, 1, 337.
7. Buttlar-Brentano K. J. f. Hirnforschung, 1956, 2, 271—291.
8. Caspersson T. Naturw., 1941, 33—43.

9. Caspersson T. a. Thorell B. Chromosoma, 1941, 2.
10. Elsässer G. Die Nachkommen geistekranker Elternpaare, 1952.
11. Fünfgeld E. Z. f. ges. Neur. und Psychiatr., 1925, 95, 411—463.
12. Fünfgeld E. W. J. f. Hirnforschung, 1954, 1, 146—155.
13. Hydén H. Acta physiol. Scand., 1943, 6.
14. Hydén H. Z. f. mikrosk.-anat. Forschung, 1943, 54, 96—130.
15. Hopf A. J. f. Hirnforschung, 1954, 1, 96—145.
16. Kallman F. The Genetics of Schizophrenia, 1938.
17. Kallman F. Heredity in Health and Mental Disorder, 1953.
18. Kühn A. Grundriss der Vererbungslehre, 1950.
19. Lhermitte J., Marchand L. a. Guirand P. Intern. Congr. Neuropath., 1952, 1, 455—486.
20. Patzig B. Nature, 1933, 21, 410—413.
21. Patzig B. Z. f. ges. Neur. und Psychiatr., 1938, 131, 521—532.
22. Patzig B. Handbuch der Erbbiologie des Menschen, 1939, 5, 233—349.
23. Patzig B. Z. Menschl. Vererb. und Konst., 1940, 24, 648—664.
24. Patzig B. a. Block W. Naturw., 1953, 40, 13.
25. Patzig B. Arch. Psych. und Z. f. ges. Neur. und Psych., 1954, 192, 591—598.
26. Patzig B. Aus der deutschen Forschung der letzten Dezennien, 1956.
27. Patzig B. a. Schmitz W. P. Nervenarzt, 1954, 25, 104—111.
28. Vogt O. a. Vogt C. Arztl. Forsch., 1, 8—14, 43—50.
29. Vogt O. a. Vogt C. Arztl. Forsch., 1948, 2, 101—108.
30. Vogt O. a. Vogt C. Arztl. Forsch., 1949, 3, 121.
31. Vogt O. a. Vogt C. I. Intern. Congr. Neuropath., 1952, 1, 515.
32. Vogt O. a. Vogt C. Psych. Neurol., med. Psychol., 1953, 5, 4—8.
33. Vogt O. a. Vogt C. J. f. Hirnforschung, 1954, 1, 1—46.
34. Vogt O. a. Vogt C. J. f. Hirnforschung, 1956, 2, 403—427.

III. ЗНАЧ
ПРИ
ШИЗ

Henri Br

В течение по
да терапии ши
на то, что нако
способ лечения,
приведет к пон
цесса. Однако
исследований р
и последующие
му, что было и
применением д
с электрошоком
подсчеты прот
заслужил всеоб
менствования
ра, в действите
Даже те клин
прямоу лабор
ние резистентн
кали к себе се
ворительного
Тому, кто
может показат
ских методов
нению сущнос
изложенные з
как психиатр
ученых-теорет
торы, по-мое
ставляют неко

III. ЗНАЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ВОПРОСОВ ПРИ ИЗУЧЕНИИ СУЩНОСТИ ШИЗОФРЕНИИ

Henri Brill

В течение последних 25 лет с появлением нового метода терапии шизофрении всякий раз появлялась надежда на то, что наконец-то найдены не только эмпирический способ лечения, но и такой метод исследования, который приведет к пониманию сущности шизофренического процесса. Однако всякий раз отрицательные результаты исследований рассеивали это первоначальное увлечение и последующие годы прибавляли удивительно мало к тому, что было известно уже раньше. Так было с лечебным применением длительного сна, с инсулином, с метразолом, с электрошоком и с психохирургией. Одни статистические подсчеты противоречили другим, но ни один из них не заслужил всеобщего признания, и, несмотря на все усовершенствования методологического и технического характера, в действительном понимании болезни успехов не было. Даже те клинические проблемы, которые поддавались прямому лабораторному изучению, как, например, явление резистентности к инсулинотерапии, долго не привлекали к себе серьезного внимания и не получали удовлетворительного практического разрешения.

Тому, кто слушал доклады на настоящем симпозиуме, может показаться, что с помощью новых фармакологических методов лечения психиатрия сможет прийти к выяснению сущности психоза. Я не собираюсь ни критиковать изложенные здесь материалы, ни синтезировать их, но как психиатр-клиницист хотел бы предложить вниманию ученых-теоретиков несколько наудачу взятых фактов, которые, по-моему, заслуживают этого внимания и представляют некоторый интерес.

Значение слуховых галлюцинаций при шизофрении. В последних печатных работах о транквилизаторах чувствуется тенденция умалить значение слуховых галлюцинаций как специфической формы основного расстройства. Это объясняется, может быть, тем, что к ним трудно подойти иначе как с описательной или динамической точки зрения, но в то же время бесспорно, что с позиций клинической практики нет другого проявления шизофрении, которое было бы столь решающим, как ясно очерченные и точно установленные слуховые галлюцинации. Ни один другой симптом не связан столь тесно с развитием, интенсивностью и глубиной шизофренического процесса и не обладает такой четкостью, определенностью и специфичностью. Это было признано уже в самых первых работах о раннем слабоумии (*dementia praecox*), а когда в 80-х годах прошлого столетия Burckhardt произвел первые психохирургические операции с иссечением в шести случаях участков коры головного мозга, то это были попытки подавить массивные слуховые галлюцинации. И до сих пор в практике наших психиатрических учреждений наличие или отсутствие галлюцинаций и их содержание служат кардинальными диагностическими критериями, в свете которых и предпринимаются те или иные терапевтические мероприятия.

В какой мере поведение больного является реакцией на его галлюцинации и в какой — на воздействия окружающей среды, остается пока неясным; также мало изучен вопрос о зависимости галлюцинаторных переживаний от ситуационных воздействий. С клинической точки зрения представляется все же несомненным, что в вопросах патологии физиологии и терапии шизофрении главным моментом являются слуховые галлюцинации. Эмпирически всякое средство, могущее устранить или ослабить галлюцинации, должно выделяться в особую категорию, а всякое антигаллюцинаторное действие должно рассматриваться как нечто самостоятельное и отличное от всех других влияний на центральную систему, в том числе успокаивающих, стимулирующих или седативных. Различие между галлюцинациями, с одной стороны, и разными формами эмоциональной перенапряженности — с другой, клинически настолько велико, что возникает вопрос, можно ли рассматривать вообще реакцию всей группы симптомов на терапевтическое вмешательство как результат одного и того же

действия. Из
торных препа
важный вкла
дать, что при
эти препараты
ду тем в ши
нечто «иного
нивать этого

Последо
тием инсулин
новые данные
изучении пос
почти исклю
Благодаря ин
томы шизофр
стью и что —
цинаций есть
под влиянием
исчезает тяж
следует ослаб
в результате
как простое
имеют харак
лечения исче
тельность и
зывают на на
рый необходи
ность мы наб
терапии (хот
няет картину
и фармаколо
процесса зак
стью болезни
временное за
или дней, из
потребовать

Совпад
ских мет
Наблюдением
чения шизоф
этих методов
того. Так, н
метразол, из

действия. Изучение галлюциногенных и антигаллюцинаторных препаратов представляет собой, конечно, очень важный вклад в эту область, но есть основание утверждать, что при многих исследованиях различные реакции на эти препараты недопустимым образом смешиваются. Между тем в шизофренических слуховых галлюцинациях есть нечто «инородное», нечто привитое больному, и недооценивать этого обстоятельства нельзя.

Последовательность симптомов. С развитием инсулиношоковой терапии выяснились некоторые новые данные о шизофренических симптомах. Прежде при изучении последовательности симптомов ограничивались почти исключительно ретроспективной реконструкцией. Благодаря инсулину было вскоре установлено, что симптомы шизофрении связаны определенной последовательностью и что — а это, пожалуй, наиболее важно — у галлюцинаций есть количественная сторона. По мере того как под влиянием лечения расстройство проходит, первым исчезает тяжелое эмоциональное напряжение; за этим следует ослабление галлюцинаций и побледнение иллюзий, в результате чего прежние громкие голоса звучат иногда как простое жужжание, как звуки без смысла, хотя и они имеют характер галлюцинаций; наконец, при дальнейшем лечении исчезают и эти симптомы. Регулярная последовательность и количественный характер этих ступеней указывают на наличие какого-то внутреннего процесса, который необходимо исследовать. Аналогичную последовательность мы наблюдаем при электрошоковой и метразоловой терапии (хотя выступающая здесь амнезия несколько меняет картину), а также после терапии психохирургической и фармакологической. Другая количественная сторона процесса заключается в соотношении между длительностью болезни и длительностью периода излечения. Кратковременное заболевание может пройти в несколько недель или дней, излечение же хронического заболевания может потребовать года и больше.

Совпадение результатов терапевтических методов никогда не бывает полным. Наблюдением над сферой действия каждого из методов лечения шизофрении установлено, что действие одного из этих методов никогда точно не совпадает с действием другого. Так, например, больные, на которых не действует метразол, излечиваются при назначении электрошока.

Подобные факты настолько часты, что их нельзя объяснить кумулятивным действием неспецифического характера. Как это нередко бывает, клиническое наблюдение разъясняет здесь больше, чем простая статистика. Улучшение часто наступает вскоре после замены одного метода лечения другим, хотя больной в течение многих месяцев находился в одном и том же состоянии. Опытный клиницист без труда определит, в каких случаях такая замена целесообразна и в каких — нет.

Эндогенные целительные факторы. Насколько нам известно, никто еще не установил, каковы те природные силы сопротивления и восстановления, которые играют столь важную роль в шизофрении. В прошлом подчеркивалась роль среды и динамических факторов, и это действительно было принципом правильной «обстановочной терапии», описанной уже греческими и римскими авторами, да и сейчас практикуемой в любой благоустроенной психиатрической больнице. Однако, как известно всем психиатрам, встречаются и случаи эндогенных самоизлечений, которые происходят при самых неблагоприятных условиях, тогда как в других случаях и самые лучшие условия несколько не способствуют выздоровлению. У столь мощного терапевтического фактора могут оказаться какие-то соматические параллели, и исследование этого может быть для психиатрии не менее важным, чем учение о воспалении для хирургии или иммунология для медицины в целом. Очень многие думают, что применяемые в психиатрической практике средства должны или сами по себе «излечивать», или служить неспецифическими вспомогательными приемами для психотерапевтического воздействия на больного. Неопределенность общестатистических измерений ответных реакций внесла сюда еще большую путаницу, внушив мысль, будто действие всех этих средств и приемов состоит лишь в том, чтобы «обострить внимание» больных; при этом игнорируется то очевидное обстоятельство, что если бы обостренное внимание могло с такой легкостью сделать шизофренический процесс обратимым, то на этой основе давно уже создавался бы и вошел бы во всеобщее употребление радикальный метод лечения. Всем известно, что дело обстоит далеко не так.

Заключение. Таковы немногие, взятые из клинической практики примеры, которые могли бы придать изучению шизофрении более научное направление. Сюда можно

было бы добавить еще
градация или антисо-
нического процесса
эмпирические данны
ваний. В прошлом к
практику прямых к
ской лабораторной
ключается причина
области. Теперь пол
широкие перспективы

было бы добавить еще такие факты, как умственная деградация или антисоциальные поступки на фоне шизофренического процесса и множество других. Все это — чисто эмпирические данные, которые ждут еще строгих исследований. В прошлом не было успешных попыток сочетать практику прямых клинических наблюдений с теоретической лабораторной работой, и в этом, может быть, и заключается причина столь медленных успехов в нашей области. Теперь положено хорошее начало, открывающее широкие перспективы разрешения проблем шизофрении.

IV. СИНТЕЗ ПРОБЛЕМЫ ШИЗОФРЕНИИ

Hans Hoff

Моей целью является попытка синтеза данных об обменно-биохимических изменениях и патологоцеребральных симптомах, наблюдающихся как у больных шизофренией, так и у лиц с нешизофренными расстройствами. Первая трудность состоит уже в том, что самое определение шизофрении страдает крайней неопределенностью, и то, что называют шизофренией мои американские друзья, может в Австрии именоваться и пониматься иначе. Возможно также, что наше понимание этой болезни во многих отношениях не совпадает с пониманием наших немецких или швейцарских коллег. Мы все же надеемся, что в не слишком отдаленном будущем общая основа будет найдена и будет выработана общая номенклатура. Если у нас есть терапия шизофрении, то есть, следовательно, и диагноз «шизофрения», хотя бы наши коллеги в разных странах и ставили этот диагноз по-разному.

Личность. Всем ясно, что всякий жизненный опыт, приводящий к душевному заболеванию, дает свою окраску проявлениям этого заболевания. Поэтому в принципе шизофрения Ивана должна проявляться иначе, чем шизофрения Петра: оба они родились в условиях разной страны, и совершенно различные жизненные переживания повлияли на катастрофу, которая именуется «шизофренией». То же самое можно сказать, конечно, и об афазиях. Всякий случай сенсорной афазии носит обособленный характер, поскольку язык есть выражение личности, и всякий больной афазией будет во многом реагировать по-своему на свой прошлый жизненный опыт. На основе обширного материала и тщательного его исследования Arnold установил различные типы болезни и показал, что те типы, которые выражаются в глобальных реакциях головного мозга на психические или физические вредные воздействия, не могут быть использованы для исследования

субстрата шизо-
что функционал-
ны происходит
Он показал дал-
симптома може-
определенных
тогда как в дру-
шизофренические я-
менее отчетлив-
в виду, что при-
своего друга п-
иное событие в
шахматы и выс-
или философск-
определяется в
поражения мел-

Наследст-
концепции, важ-
играют наслед-
ется известная
торов, интенсифи-
чаю, показал, что
что слабость ге-
нии определен-
гену соответст-
энзим относит-
бываются в
лежал к энзи-
избыточных к-
к тому, что че-
должен был бы
являются, как
Малейшее не-
влияет на рег-
функцию кле-
жен обход эт-
гуляторе как
вентиль и в
Это измене-
клеточного
Известно
структуры
ственно, так
22*

субстрата шизофренного процесса. Он установил также, что функциональные изменения при этом процессе должны происходить в небольших клеточных конгломератах. Он показал далее, что при любой ситуации обострение симптома может возникать в результате взаимодействия определенных функциональных клеточных образований, тогда как в другие моменты и при других обстоятельствах шизофренные явления как таковые могут быть выражены менее отчетливо. Как отмечает Arnold, необходимо иметь в виду, что при шизофрении человек, не способный узнать своего друга и не уверенный в том, видит ли он то или иное событие во сне или наяву, все же может играть в шахматы и высказывать совершенно здравые эстетические или философские идеи. Расстройство, следовательно, определяется не заболеванием всего мозга, а зависит от поражения мельчайших клеточных групп.

Наследственность и энзимы. Согласно нашей концепции, важную роль в происхождении шизофрении играют наследственные факторы, которыми обуславливается известная неполноценность генов. Наличие этих факторов, интенсивность которых меняется от случая к случаю, показал, по нашему мнению, Kallman. Мы полагаем, что слабость генов проявляется в недостаточном образовании определенных энзимов. Green показал, что одному гену соответствует один или несколько энзимов. Слабый энзим относится, вероятно, к числу тех, которые вырабатываются в небольших количествах. Если бы он принадлежал к энзимам, которые образуются в больших или избыточных количествах, то его отсутствие привело бы к тому, что человек или не мог бы родиться вообще, или должен был бы вскоре умереть. Эти энзимы «узкого места» являются, как установил Ashby, чем-то вроде регуляторов. Малейшее недопроизводство или перепроизводство их влияет на регуляцию функции клетки, а вместе с тем и на функцию клеточных групп. Как правило, однако, возможен обход этих «узких мест»: в этом чувствительном регуляторе как бы поворачивается на несколько делений вентиль и весь процесс принимает другое направление. Это изменение клеточной функции служит сохранению клеточного метаболизма.

Известно, что при старческой деменции пигментные структуры и метаболизм клетки изменены как количественно, так и качественно. Гистоанатомически клетки

могут быть сохранены, но их функция значительно нарушена. Аналогичные механизмы действуют, по-видимому, в клеточном метаболизме головного мозга шизофреников. Можно поэтому предположить, что шизофренический процесс, поскольку он является органическим, поражает с самого начала лишь некоторые клеточные группы, часть важной регуляционной системы, и энзимы, которые обеспечивают не сохранность клетки, а ее обменные функции. Из гистопатологических данных и исследований функций головного мозга известно, что какое-либо локализованное расстройство с течением времени неминуемо ведет к дисфункции более обширных участков головного мозга. Нечто подобное, очевидно, происходит и при шизофрении, и тогда понятно, почему конечным этапом шизофренического процесса часто бывает психическая деградация. Поскольку энзимное расстройство не ограничивается головным мозгом, поражен будет весь организм. Нарушение центральных регуляционных механизмов и патологически измененное функционирование головного мозга и всего организма вызывают в свою очередь вторичные изменения в головном мозгу, железах внутренней секреции и в организме в целом.

Психодинамика. Нужно, конечно, остерегаться упрощенного параллелизма между шизофреническими симптомами при других заболеваниях и токсемиях и шизофренией в собственном смысле слова. Шизофрения есть болезнь, поражающая всю личность в целом, а поэтому нельзя отрывать один какой-либо ее симптом от всей личности. Тем не менее нам известны такие патологические реакции головного мозга, которые, будучи взяты вне общего контекста личности, в высшей степени напоминают шизофрению. Всякой интоксикации присущ свой особый характер, и ничего не может возникнуть в человеке такого, чего не было бы в нем уже прежде. Однако в некоторых случаях интоксикации (например, лизергиновой кислотой или дибенамином) возникновение явлений, подобных шизофреническим симптомам, отнюдь не свидетельствует о заболевании. Они происходят от постоянного взаимодействия между больными и здоровыми элементами личности. На примере паранофии я пытался ранее показать, как здоровая часть личности непрерывно стремится «включить» болезненные симптомы в систему здорового функционирования и противопоставить их вторжению разум и рассудок. То же са-

мое происходит и в нашем предположении, что шизофренический процесс, поскольку он является органическим, поражает с самого начала лишь некоторые клеточные группы, часть важной регуляционной системы, и энзимы, которые обеспечивают не сохранность клетки, а ее обменные функции. Из гистопатологических данных и исследований функций головного мозга известно, что какое-либо локализованное расстройство с течением времени неминуемо ведет к дисфункции более обширных участков головного мозга. Нечто подобное, очевидно, происходит и при шизофрении, и тогда понятно, почему конечным этапом шизофренического процесса часто бывает психическая деградация. Поскольку энзимное расстройство не ограничивается головным мозгом, поражен будет весь организм. Нарушение центральных регуляционных механизмов и патологически измененное функционирование головного мозга и всего организма вызывают в свою очередь вторичные изменения в головном мозгу, железах внутренней секреции и в организме в целом.

Систематические нарушения. Мы, конечно, не можем от всех других заболеваний ожидать удивительных закономерностей, управляющих своей неблагоприятной реакцией на нее личность. Тогда как третий закон.

Нарушения. Исходя из наличия у которых он не дает реакцию, уменьшаем значение катастрофы травмы; они могут возникнуть в результате, наконец, мозг не в состоянии реагировать совершенно нормально. Вытеснения, которые происходят в соответствии с соответствующими

мое происходит и при шизофрении. Подобно тому как, по нашему предположению, регулирующие механизмы действуют в индивидуальных клетках и клеточных группах, при шизофрении эти механизмы головного мозга расстроены. Такова концепция шизофрении, выдвинутая Венской школой: нарушение равновесия в головном мозгу обусловлено психодинамическими факторами. Эти психодинамические элементы коренятся в самой ранней фазе человеческого развития, и мы вполне согласны с нашими американскими коллегами в том, что у больных шизофренией уже на очень ранней стадии отношение мать — ребенок подверглось расстройству. За одной травмой следует другая, и это, в конце концов, приводит к катастрофе. Сущность и размеры этой катастрофы может понять лишь тот, кто знаком с психодинамикой данной личности.

Систематически изучая историю жизни многих больных, мы, конечно, убеждаемся, что каждый случай отличен от всех других. При этом можно обнаружить здесь удивительные закономерности. Один человек в состоянии управлять своей реакцией на катастрофу, несмотря на неблагоприятные психодинамические факторы, или реагирует на нее лишь слабыми невротическими симптомами, реакция другого принимает характер тяжелого невроза, тогда как третий становится жертвой шизофренного надлома.

Нарушение равновесия в головном мозгу. Исходя из наличия у человека внутренних факторов, в силу которых он на свой жизненный опыт вынужден иногда давать реакцию психотического типа, мы несколько не умаляем значения ни психодинамики, ни приводящей к катастрофе травмы. Эти внутренние факторы могут быть психологическими и ускользать от нашего наблюдения; они могут быть органического происхождения, возникнув в результате какой-нибудь болезни; они могут быть, наконец, наследственными и ослаблять сопротивляемость головного мозга эмоциональным травмам. Если же мозг не в состоянии противостать таким травмам, он будет реагировать на них — так думает наша школа — совершенно так же, как любой мозг, пораженный органически. Вытеснение, субституция, сублимация — все это понятия, которые создал Freud и его ученики, — порождаются в головном мозгу определенными процессами и соответствуют нашим основным представлениям о физио-

логии и патофизиологии головного мозга. Любое нарушение мозговых функций ведет к нарушению функционального равновесия внутри мозга. Если преобладают замещающие процессы, то тогда происходит стабилизация, но на низком уровне. Иногда угасают или ослабевают лишь немногочисленные функциональные участки. Подобно тому как страдающий двигательной афазией утрачивает способность связной речи, которая становится аграмматической, как невротик пытается подавить свои сексуальные эмоции, так у шизофреника утрачивается способность корректировать суждения о реальном.

Функции различных отделов головного мозга в сновидении и наяву. Если мы попытаемся разобраться в значении этих неправильных суждений о реальном, субституций и сгущений многих элементов воедино, если бы будем стараться понять эти странные реакции, столь беспомощные перед лицом запросов данной реальной ситуации, и уразуметь причины, по которым эмоции переключаются с важных фактов на те, которые, на наш взгляд, не имеют ясного эмоционального значения, тогда мы не сможем не признать, что Rötzel был прав, когда сказал, что шизофрения кажется порой сновидением, которое, подобно злокачественной опухоли, все больше овладевает сознанием. Для такой аналогии имеются, пожалуй, достаточные основания. Возьмем, например, с одной стороны, синдром, который Meduna назвал онирофренией и пытался (по-моему, неосновательно) отграничить от шизофрении, а с другой — первое появление шизофренических синдромов с такими сноподобными состояниями, как деперсонализация, явления «уже виденного» (*déjà vu*) и «уже слышанного» (*déjà entendu*). Если мы на основании этих симптомов предположим, что при шизофрении сновидение и реальность действительно смешиваются, то вступая друг с другом в борьбу, то почти мирно сосуществуя, тогда возникнет следующий вопрос: в какой мере этот опыт сна и яви совместим с нашими нынешними представлениями о функции головного мозга?

Нам известно теперь, что в часы бодрствования изокортекс, благодаря одним уже своим размерам, преобладает над другими отделами головного мозга, за исключением базальных участков лобной доли и базально-медиальных участков височных долей. Это не значит все же, что аллокортекс бездействен; роль его более подчиненная, но во

время сна она становится преобладающей. В граммме, так как в аллокортексе функциональным образом. Было бы большого шизофреника в частности во сне кажется, и без трудный сон и бодрствования сна и бодрствования как указал Arnold ком уровне и, ли действительность волшебную сказку. Шизофрении не может низм, который, так к бодрствованию. имеется. Во время дорсальных ядер зрительного бугра головного мозгу. третьей всех импульсов мы преимущественно импульсы передаются (corpus mamillare) части височной происходит такое изменение регуляции возникает смешивание как бы особой с фальных расстройств, которые. Впрочем, близка к тому, что они относятся к типу речевого при шизофрении предметом гистологии часто гипоталамическая представленная определенная роет метаболизм га в любой си

время сна она становится главной. Это перемежающееся преобладание можно наблюдать и на электроэнцефалограмме, так как в периоды полной дизритмии изокортекса аллокортекс функционирует более или менее регулярным образом. Было бы, конечно, неправильно приравнивать больного шизофренией к видящему сны, поскольку мы, в частности во сне, нередко ясно сознаем, что все это нам кажется, и без труда отличаем сон от яви.

Регуляционный механизм, контролирующий сон и бодрствующее сознание. Нарушения сна и бодрствования не являются реакциями глобальными; как указал Arnold, эти реакции происходят на более высоком уровне и, лишая опыт его функциональной связи с действительностью, превращают его в похожую на сон волшебную сказку. Это, однако, не значит, что при шизофрении не может быть нарушен регуляционный механизм, который, так сказать, контролирует переход от сна к бодрствованию. Мы знаем, что такой механизм здесь имеется. Во время бодрствования импульсы передаются от дорсальных ядер подбугорья к дорсо-медиальному ядру зрительного бугра, откуда они распределяются по всему головному мозгу. Лобная часть коры получает около двух третей всех импульсов, так как в состоянии бодрствования мы преимущественно активны; во время же сна импульсы передаются через область сосочкового тела (*corpus mamillare*) миндалевидному ядру и в нижней части височной доли. При шизофрении, по-видимому, и происходит такое расстройство или, иначе говоря, такое изменение регуляционного механизма, в силу которого возникает смешение сна с явью. Это состояние является как бы особой формой дизэнцефалопа: описания дизэнцефальных расстройств говорят о таких психических изменениях, которые несколько напоминают шизофрению. Впрочем, ближайшее рассмотрение этих случаев показывает, что они относятся в гораздо большей степени к экзогенному типу реакций и во многом отличаются от подлинно шизофренических заболеваний, которые могут быть предметом гистохимических исследований. Поэтому функцию гипоталамуса нужно понимать совсем не так, как ее часто представляют. Я полагаю, что гипоталамусу присущ определенный вегетативный уровень, который стабилизирует метаболизм не только организма, но и головного мозга в любой ситуации. Я думаю также, что механизм, ко-

тролирующий переход из состояния сна в состояние бодрствования, и все сопутствующие вегетативные процессы управляются именно этим регуляционным аппаратом. Но откуда гипоталамус получает свои импульсы? Не определяется ли его функционирование каким-то его собственным предустановленным ритмом?

Роль гипоталамуса. Наилучшим способом объяснить функции гипоталамуса будет, пожалуй, анализ механизма сна. Сон отчасти является условным рефлексом, который порождается совокупной активностью коры и стабилизируется гипоталамусом. Но условные рефлекс постоянно контролируются корой; потому-то они часто нарушаются у лоботомированных больных. Сон вызывается также веществами, появление которых в организме связано с его утомлением. Эти вещества появляются, возможно, и в головном мозгу и непосредственно воздействуют на гипоталамус. Для того чтобы заснуть, нужно, чтобы было желание спать. Когда нам скучно, мы засыпаем легче. Интерес может побороть чувство усталости. Условный рефлекс может измениться с обстановкой или с характером предстоящей работы. Короче говоря, гипоталамус получает импульсы отовсюду и стремится стабилизировать их на надлежащем уровне. Его связь с текторетиккулярной структурой указывает не только на определенную вегетативную, но и на двигательную ориентированность нашего головного мозга. Когда поражение некоторых клеток и связанная с этим их дисфункция вызывает увеличенное число патологических импульсов, гипоталамус уже не в состоянии обеспечить стабилизацию. Происходит нарушение регуляции, а в связи с этим и нарушение механизмов бодрствования и сна, вследствие чего сон и явь воспринимаются одновременно, словно налагаемые друг на друга различные фотоснимки. Хотя и можно допустить, что у этой группы больных значительные расстройства могут и не наблюдаться, все же механизмы сна серьезно нарушены.

Таламокортикальные импульсы. Возникает вопрос: что это за функции головного мозга, обеспечивающие такое конкретное взаимодействие, благодаря которому в одном случае приводится в действие аппарат бодрствования, а в другом аппарат сна? Иначе говоря, как этот контролирующий механизм гипоталамуса влияет на отдельные участки коры? При этом нужно иметь в виду,

что каждая о-
на, или затор
придающие
теми возбуж-
ра, и тем не
делах головн
вают, что во
комиссураль
ные и конеч
ставляется,
которые час
коры. Непра
только потом
Клетки Purk
соким метаб
когда не бы
предположит
цесса происх
ных групп,
руемые тала
гических изм
шизофрении
лишь предп
группе нару
сна и что о
дефект, кот
френической

ЛИТЕРАТУРА

1. Agnew M
2. Arnold
3. Arnold
4. Bd. IV, 19
5. Arnold 191—209.
6. Arnold 129—150.
7. Arnold 1, 92—104
- Wien. Ztsch

что каждая отдельная клетка должна быть или активирована, или заторможена в своей функции. Зрительные образы, придающие сновидению жизненность, вызваны совсем не теми возбуждениями, которые наплывают из реального мира, и тем не менее они возникают в соответствующих отделах головного мозга. Специальные исследования показывают, что во время сна начинают функционировать таламическомиссуральные области мозга. Графически видны начальные и конечные точки их действия, и в этой связи представляется, что наиболее существенны те повреждения, которые часто обнаруживаются в клетках третьего слоя коры. Неправильно думать, будто этот слой поражается только потому, что обмен в его клетках наиболее активен. Клетки Purkinje и гипоталамуса отличаются самым высоким метаболизмом, и все же при шизофрении в них никогда не бывает поражений. Приходится, следовательно, предположить, что в первой фазе шизофренического процесса происходит обратимая дисфункция клеток и клеточных групп, получающих таламокортикальные и контролируемые таламусом импульсы. О специфических гистологических изменениях в таламических группах клеток при шизофрении ничего определенного неизвестно. Можно лишь предположить, что в каждой отдельной клеточной группе нарушается регуляция аппаратов бодрствования и сна и что одновременно с этим имеется такой мозговой дефект, который обуславливает главный симптом шизофренического процесса — распад личности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agnew N. a. Hoffer H. J. Ment. Sci., 1955, 101, 12—27.
2. Arnold O. H. Wien. Ztschr. Nervenhk., 1954, 10, 85—120.
3. Arnold O. H. Wiener Beiträge zur Neurologie und Psychiatrie. Bd. IV, 1955.
4. Arnold O. H. a. Hoff H. J. Mt. Sinai Hospital, 1952, 19, 191—209.
5. Arnold O. H. a. Hoff H. Wien. Ztschr. Nervenhk., 1953, 6, 129—150.
6. Arnold O. H. a. Hofmann G. Wien. Ztschr. Nervenhk., 1955, 1, 92—104.
7. Arnold O. H., Hofmann G. a. Leopold-Löwenthal H. Wien. Ztschr. Nervenhk., 1957, 13, 370—385.

8. Ashby W., Garzoli R. F. a. Schuster E. M. *Am. J. Physiol.*, 1952, 170, 116—120.
9. Becker A. *Wien Ztschr. Nervenhk.*, 1949, 2, 402—440.
10. Block W., Block K. a. Patzig B. *Hoppe-Seyler's Ztschr.*, 1952, 290, 160—230; 291: 119.
11. Boyd E. S., Rothlin E., Bonner J. F., Slater I. H. a. Hodge H. C. J. *Pharmacol.*, 1955, 113, 6—7.
12. Buscaino G. A., Frongia N. *Acta. Neurol.*, 1953, 8, 641—695.
13. Clark L. C., Fox R. P., Bennington F. a. Morin R. *Fed. Proc.*, 1954, 13, 27.
14. Correale P. J. *Neurochem.*, 1951, 1, 22.
15. Etinger L. Eine neue Theorie über die Ursachen einiger Nervenkrankheiten, insbesondere der Neuritis und der Tabes. *Sammlung klinischer Vorträge*, 1894, No. 106.
16. Erspamer V. *Triangle*, 1956, 2, 129—138.
17. Erspamer V. J. *Physiol.*, 1955, 127, 118—135.
18. Everts E. V. *Arch. Neurol. and Psychiatr.*, 1956, 75, 49—53.
19. Everts E. V., Landau W., Frygang W. a. Marshall W. H. *Am. J. Physiol.*, 1955, 182, 594—598.
20. Gastaut H. a. Gastaut Y. *EEG and Clin. Neurophysiol.*, 1950, 2, 341.
21. Georgi F. *Schweiz. med. Wschr.*, 1951, 81, 520—523.
22. Georgi F. u. and. *Schweiz. med. Wschr.*, 1951, 81, 817 u. 837.
23. Green D. E. The structure of the electron transport system of mitochondria. In *Proceedings of the Third International Congress of Biochemistry*, 1956.
24. Himwich H. E. a. Himwich W. A. *Biochemistry of the Developing Nervous System*, 1955.
25. Hoff H. a. Pötzl O. *Z. f. ges. Neur. und Psychiatr.*, 1934, 151, 599—641.
26. Jung R. *Arch. Psychiatr. and Neurol.*, 1949, 183, 206—244.
27. Jung R. a. Tonnies J. F. *Arch. Psychiatr. and Neurol.*, 1950, 185, 701—735.
28. Lang K. *Der intermediäre Stoffwechsel*, 1952.
29. Lardy H. A. Energetic coupling and the regulation of metabolic rates. In: *Proceedings of the Third International Congress of Biochemistry*. Brussels, 1955, 1956.
30. Leipert T. *Wien. Acta neuroveg.*, 1950, 1, 51—73.
31. Lewis J. L. a. McIlwain H. *Biochem. J.*, 1954, 57, 680—684.
32. Liddell D. W. a. Weil-Malherbe H. J. *Neurol. Neurosurg. and Psychiatr.*, 1953, 16, 7—13.
33. Lowry O. H. *Biochemistry of the Developing Nervous System*, 1955.
34. Mayer-Gross W., McAdam W. a. Walker J. *Nervenarzt*, 1952, 23, 30—31.
35. Mayer-Gross W., McAdam W. a. Walker J. J. *Ment. Sci.*, 1953, 99, 804—808.
36. Moruzzi G. a. Magoun H. *EEG and Clin. Neurophysiol.*, 1949, 1, 455—473.
37. Patzig B. a. Block W. *Naturw.*, 1953, 40, 13.
38. Pötzl O. *Wien. med. Wschr.*, 83, 129—131; 160—161; 189—191: 217—219.
39. Pötzl O. *Die optisch-agnostischen Störungen*, 1928.

40. Purpura D. I.
41. Schneider C.
42. Slater E. C. of the Third Int. 1956.
43. Stoll W. A.
44. Stoll W. A., R. Experientia, 1954, 37.
45. Stoll W. A., Acta, 1954, 37.
46. Szára S. Exp.
47. Trautner E. Australia, 1954.
48. Waelsch H.
49. Woolley D.
50. Woolley D.

40. Purpura D. P. Arch. Neurol. and Psychiatr., 1956, 75, 132.
41. Schneider C. Die schizophrenen Symptomenverbände, 1942.
42. Slater E. C: Respiratory chain phosphorylation. In: Proceedings of the Third International Congress of Biochemistry. Brussels, 1955, 1956.
43. Stoll W. A. Schweiz. Arch. Neurol., 1947, 60, 279—323.
44. Stoll W. A., Rothlin E., Rutschmann J. a. Schlach W. R. Experientia, 1955, 11, 369—397.
45. Stoll W. A., Rutschmann J. a. Hofmann A. Helv. Chim. Acta, 1954, 37, 820—824.
46. Szára S. Experientia, 1956, 12, 441—442.
47. Trautner E. M., Gershon S. a. Duerheim G. Med. J. of Australia, 1954, 41 (II), 181—183.
48. Waelsch H. Adv. in Prot. Chem., 1951, 6, 299—341.
49. Woolley D. W. a. Shaw E. J. Biol. Chem., 1953, 203, 69.
50. Woolley D. W. a. Shaw E. Brit. Med. J., 1954, 2, 122—126.

ЧАСТЬ ПЯТАЯ

Критические замечания

ТЕОРИИ, МЕТОДЫ

I. ФИЗИОДИНАМИЧЕСКАЯ
К ЭТИОЛОГИИ
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПСИХОЗОВ*Mortimer
Raymond K*Современные
химических идаются в теоретиче-
теза представляют
можно показать
физиодинамическо-
нальных психозов.Эта теория, соз-
способствовавшей то-
и сделала возмож-
ней, что являетсяПсиходинамиче-
хозов (42) позволи-
зон могут вызывать
привела к созданию
в 80% всех случа-
вать наличие шиз-
чисто физиологиче-
ставляют собой не-
друга исключают
указала, далее, на-
коры надпочечник
формах шизофрен-
денную связь пси-
пролила, наконец,
ной железы (45).

ТЕОРИИ, МЕТОДЫ И ИХ КРИТИКА

I. ФИЗИОДИНАМИЧЕСКИЙ ПОДХОД
К ЭТИОЛОГИИ И ТЕРАПИИ
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПСИХОЗОВ*Mortimer D. Sackler, Felix Marti-Ibanez,
Raymond R. Sackler, Arthur M. Sackler*

Современные достижения нейродинамических и биохимических исследований в области психиатрии нуждаются в теоретическом синтезе. Что попытки такого синтеза представляют не просто академический интерес, можно показать на примере одной из таких теорий — физиодинамической теории этиологии и терапии функциональных психозов.

Эта теория, созданная в 1949 и 1950 гг., порвала с господствовавшей тогда чисто психологической психиатрией и сделала возможным встать на путь научных предсказаний, что является истинным критерием подлинной науки.

Психодинамическая концепция функциональных психозов (42) позволила нам предсказать, что АКТГ и кортизон могут вызывать психоз. Несколько лет тому назад она привела к созданию такого метода исследования, который в 80% всех случаев позволяет безошибочно констатировать наличие шизофрении. Она позволила нам доказать наличие физиологически, что психоневрозы и психозы представляют собой не только противоположные, но и друг друга исключая патофизиологические состояния. Она указала, далее, на ведущую роль нарушений функции коры надпочечника и щитовидной железы при некоторых формах шизофрении, а также на генетическую и врожденную связь психоза с эндокринной дисфункцией. Она пролила, наконец, свет на физиологическую функцию зобной железы (45).

Физиодинамическая теория ставит вопрос не столько о вызывающих психоз энзимах, как о том, каким образом нарушение биохимического равновесия изменяет приспособление организма к среде, в результате чего оно становится неадекватным. Это вполне соответствует традициям Claude Bernard (8) и Walter Cannon (12).

Физиодинамика. В основе физиодинамической точки зрения лежит взгляд, согласно которому приспособительная активность организма находится в связи как с внутренней, так и с внешней средой. Обе эти среды взаимозависимы. Внутренняя среда непрерывно интегрирует элементы внешней, а одновременно с этим воздействует на нее. Всякий исходящий из внешней среды стресс находит отражение на нейронном, эндокринном и обменном уровнях внутренней среды. Эти изменения не только влияют друг на друга, но и отражаются на поведении, что в свою очередь может приводить к модификации внешней среды с ее воздействиями.

Эта физиодинамическая точка зрения побудила нас заняться изучением этиологии и терапии функциональных психозов и психоневрозов в аспектах среды, генетическом, фармакологическом, клиническом и патофизиологическом. Мы предположили, что электрошок мог бы стимулировать выработку гистамина или некоего вещества «Н», а это вещество посредством усиления циркуляции в головном мозгу или какого-нибудь другого механизма могло бы изменять нейрогенные функции и тем самым воздействовать на течение психической болезни. Так возникли две линии исследования.

1. Если освобожденное вещество «Н» приводит после электрошока к улучшению состояния больного, то можно допустить, что в основе болезни лежит относительная или временная недостаточность гистамина. С этой точки зрения представляется вероятным, что у страдающих так называемыми функциональными психозами имеется значительная степень ахлоргидрии или гипохлоргидрии и что аллергические явления у них мало выражены (27, 30, 52).

2. Если существенным фактором электрошоковой терапии является выработка гистамина, последний должен иметь терапевтическую ценность (41). Это подтверждено в работах Nadeau и Rouleau.

Abramson и др., изучая на необработанном экстракте головного мозга эффекты, блокирующие действие LSD-25,

установит
этим свой
Чрезвы
зами к ги
кринно-ги
нейшем
На осн

исследова
сказать,
звать пси
о наличи
полового
сделало
половых
психозов

Физи
медленно
ни клин
мулов дл
ных рас

Осно
преиму
в резул
динамич
39, 40, 4

Нов
DeJong
вызванн
витие э
использ
ческих
дали в
патофи
ских за

На
торые
дов ил
ных пр
4.

ф у н
стиму
виде
ковой

23 Био

установили, что единственной весьма активной фракцией с этим свойством является 1-гистидин.

Чрезвычайно высокая выносливость больных психозами к гистамину побудила нас исследовать у них эндокринно-гистаминные взаимоотношения, которые в дальнейшем были проведены на животных.

На основании наших более ранних физиодинамических исследований мы имели возможность уже в 1949 г. предсказать, что применение АКГГ или кортизона может вызывать психозы (46), а из этих данных мы сделали вывод о наличии при функциональных психозах надпочечнико-полового и надпочечнико-тиреоидного антагонизма. Это сделало более рациональным клиническое использование половых стероидов и тиреоидных препаратов при лечении психозов.

Физиологическая база психиатрии развивается весьма медленно. До 30-х годов текущего столетия ни неврология, ни клиническая психиатрия не давали достаточных стимулов для исследования в области патофизиологии душевных расстройств.

Основы ее были заложены лишь за последние 27 лет, преимущественно благодаря анализу данных, полученных в результате широкого применения в психиатрии физиодинамических методов терапии (14, 4, 19, 22, 26, 31, 34, 39, 40, 48, 53).

Новые пути в этом же направлении проложили работы DeJong (17) и Baruk (7) о психотических состояниях, вызванных применением бульбокапнина. Дальнейшее развитие этих исследований [Hofmann (25) и Rinkel (37)] и использование все расширяющегося круга психотомиметических средств и фармакотерапевтических препаратов дали в самое последнее время новый толчок изучению патофизиологических механизмов в этиологии психических заболеваний.

Наше сообщение мы ограничим теми моментами, которые являются общими для ряда терапевтических методов или служат до известной степени показателями основных процессов.

1. Изменения гипофизарно-адреналовой функции. а) Существует фаза ранней гипофизарной стимуляции при повышенной выработке TSH и АКГГ в виде реакции на начало электросудорожной инсулино-шоковой терапии. б) Продолжение этой терапии приводит,

однако, подчас к истощению, хотя уровень АКТГ и TSH остается по-прежнему повышенным (36).

Со Tui (15) отметил статистически достоверное падение в крови психически больных 17, 21 и дигидрокси-20-кетостероидов после лечения хлорпромазином.

Влияние хлорпромазина и резерпина на уровень кетостероидов в крови, видимо, различно. Это любопытно в том отношении, что клиницисты с точки зрения терапии психозов, как правило, отдают хлорпромазину предпочтение перед резерпином.

Со Tui и др. нашли, что резерпин, в отличие от хлорпромазина, при кратком курсе лечения не снижает уровня кетостероидов в крови (15).

Мы уже писали (49) о ценности в психиатрической практике тестостерона и эстрадиола даже тогда, когда они применяются в течение периода, не превышающего 4 недель (4, 21, 56). Прогестерон благотворно действует на послеродовые психозы (9). Клиническая ценность гонадотропных гормонов в гериатрической практике в настоящее время общепризнана.

2. Нарушения углеводного обмена. Эти нарушения, которые при психозах встречаются часто, иногда удается ликвидировать посредством инсулина, электросудорожной терапии, тестостерона и гистамина (3, 39). Канадские исследователи указали, что резистентность больных шизофренией к инсулину можно уменьшить путем назначения гистамина, особенно в случаях, поддающихся терапевтическому воздействию.

3. Толерантность к гистамину, инсулину и тироксину. Вызывает удивление способность больных шизофренией переносить высокие и очень высокие дозы гистамина и тиреоидина (20). Классические терапевтические методы влияют на выносливость больных к гистамину, но эффект новых фармакологических агентов еще не изучен. Этот биологический факт может иметь диагностическое значение, поскольку успешная терапия изменяет состояние больного.

4. Дисфункция щитовидной железы. Несмотря на указания о наличии при психических расстройствах явлений гипер- или гипотиреозидизма, этот вопрос все еще неясен.

Reiss (35), Sands (56), Robinson (38) и др. сообщили об интересных наблюдениях относительно использования

тиреоидного
средства, спо
ческого расст
ческими явл
Особенно

(16), Bowth
повышенного
повышение
женными ур
Значение это
недавней раб
ной функци
чески ценно
лечения (на
большие доз

По наши
детей, больн
зы (43) был
ных психоти

5. Мехо
kenstein
рапии этот
целях реакц
продолжает

6. Устан
которых пар
больных ши
лись уровни
Macht (28, 2
сыворотки.

Исследов
личий, из к
матосоногра
акциях свер

ДАННЫЕ

В настоя
к слишком
ее решения
сложных
изучении ст
веществ. Хо

тиреоидного гормона и как терапевтического агента, и как средства, способствующего распознаванию патофизиологического расстройства, сопровождающегося психопатологическими явлениями.

Особенно нужно подчеркнуть наблюдения Cranswick (16), Bowman и др. (10) и Robinson (38), касающиеся повышенного усвоения йода у больного шизофренией. Это повышение часто сочетается с нормальным и даже пониженными уровнями BMR и йода, связанного с белком. Значение этой диссоциации еще не вполне ясно. В своей недавней работе Sands (56) указал, что изучение тиреоидной функции у отдельных больных может быть прогностически ценно и может помочь выбрать тот или иной метод лечения (например, инсулиновую кому, тиреоидин или большие дозы тестостерона).

По нашим наблюдениям, у пяти из восьми матерей детей, больных шизофренией, функция щитовидной железы (43) была нарушена (ни у одной из них не было явных психотических явлений).

5. Мехоппло-эпинефриновый тест Funkenstein (18). Еще до введения электросудорожной терапии этот исследователь использовал в прогностических целях реакцию кровяного давления. Ценность этого метода продолжает обсуждаться.

6. Установлены статистически достоверные отличия некоторых параметров крови и сыворотки у здоровых и у больных шизофренией. В частности, различными оказались уровни глутаминовой кислоты крови (6, 32, 51, 54). Macht (28, 29) указал на различия в фитофармакологии сыворотки.

Исследование цельной крови выявило также ряд различий, из которых особо следует отметить различия в гематосонографических показателях (28, 44, 47, 55) и в реакциях свертывания (сообщения Altschule).

ДАННЫЕ ОСНОВНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

В настоящее время наблюдается некоторая тенденция к слишком узкому пониманию проблемы, к скороспелым ее решениям путем поисков общих знаменателей не в сложных процессах физиологической динамики, а в изучении структурных формул некоторых химических веществ. Хотя в высшей степени соблазнительно при-

знать, что вещества, содержащие ядра индола (57), играют особую важную роль в генезе нарушений психических функций, сущность патофизиологических процессов при психозах не следует сводить к одним лишь химическим характеристикам. Необходимо иметь в виду, что:

1. Добавление одного атома брома к лизергиновой кислоте значительно видоизменяет ее эффективность как психотомиметического агента (13).

2. В то время как эффект резерпина, по-видимому, зависит отчасти от его воздействия на серотонин, хлорпромазин, очевидно, влияет на метаболизм норэпинефрина (11).

3. Лизергиновая кислота влияет как периферически на пути возбуждения, идущие из сетчатки, так и непосредственно воздействует на центральную нервную систему, вызывая галлюцинации (5).

4. Вещества, не имеющие индолового ядра, могут также вызывать психотоподобные состояния (33).

5. При многих хронических болезненных состояниях наблюдается реакция Akerfeldt (2).

То же следует сказать и об изменениях в механизме свертывания, как это было показано нашими прежними исследованиями в области гематосонографии.

Чтобы исследование индолов (серотонин, лизергиновая кислота и пр.) принесло пользу, его нужно связать с широким изучением обменных процессов вообще. Важно при этом иметь в виду, что изменения в химизме мочи и тканей при возможном участии серотонина или, говоря вообще, индолоподобных факторов, могут наблюдаться при психозах, связанных с пеллагрой (38) (вызываемой недостатком витамина В), при недавно констатированных у некоторых больных шизофренией (23, 24) нарушениях в окислении эпинефрина и при аноксии головного мозга, обусловленной истощающим действием на олигодендроглию [что, по мнению Woolley и др. (58), связано с изменениями в обмене индолов].

С физиодинамической точки зрения анализ эффективности того или иного терапевтического процесса нужно, следовательно, вести на многих различных уровнях как внутренних, так и внешних, не упуская при этом из виду, что разные виды динамического равновесия осуществляются во времени, т. е. имеют историю как индивидуальную, так и генетическую. Необходимо, следовательно, ана-

лиз истории болезни каждого больного и отдельно с изучением естественной истории заболевания, включая аспекты: филогенетический, наследственный, конгенитально-эволюционный и эпидемиологический. Всякое психическое заболевание есть явление, развивающееся во времени, а поэтому следует ожидать, что изменения во времени претерпевают и его патофизиологические механизмы. Длительное нарушение равновесия может привести к стойким анатомическим и физиологическим изменениям, и патофизиология острого психоза может оказаться весьма несходной с патофизиологией психоза хронического.

С так называемыми функциональными психозами связаны расстройства, которые часто бывают хроническими и прогрессирующими. После всякого обострения болезни у больного почти всегда остается дефект. Больной шизофренией даже во время ремиссии остается больным. Постоянные или постоянно повторяющиеся нарушения гормонального равновесия, характеризующиеся чрезмерной активностью адреналовой системы по отношению к нейрону, ее неослабевающими катаболическими воздействиями на белки нейронов и прочими разрушительными влияниями на процессы обмена в нейронах, все более и более снижают способность последних к восстановлению. Клинически эта регрессия сопровождается процессом детерiorации, который на ранних стадиях еще обратим, но в дальнейшем, по мере накопления изменений, становится все более необратимым. Эта зависимость от фактора времени обычна для простой и гебефренической формы шизофрении, но часто наблюдается и при кататонической форме, тогда как у некоторых больных параноидной и кататонической формами этот процесс в тот или иной момент приостанавливается.

У этих больных дефекты, по-видимому, носят более ограниченный характер, а восстановление при ремиссиях более полно.

Попытки понять биохимические данные и терапевтическое действие у различных больных шизофренией могут поставить в тупик, если не учитывать роли «момента времени» самих наблюдений, а также длительности и степени тяжести патологического процесса.

Нельзя не согласиться со следующими словами Page (33): «Химическому исследованию психиатрических фак-

тов предстоит долгий и трудный путь. Какими бы убедительными и обнадеживающими ни казались некоторые из современных теорий, не следует увлекаться ими до такой степени, чтобы забыть о твердой почве под ногами».

ЛИТЕРАТУРА

1. Abramson H. A., Sklarofsky B., Baron M. O. a. Gettner H. H. Science, 1957, 125, 397—398.
2. Akerfeldt S. Science, 1957, 125, 117—119.
3. Altschule M. D. Bodily Physiology in Mental and Emotional Disorders, 1953.
4. Altschule M. D. New Eng. J. Med. 1948, 239, 1036—1038.
5. Apter J. a. Pfeiffer C. Ann. New York Acad. Sci., 1956—1957, 66, 508—514.
6. Astrup P. a. Munkvad I. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1950, 2, 133—138.
7. Baruk H. J. Clin. Exp. Psychopath., 1956, 17, 388—404.
8. Bernard C. An Introduction to the Study of Experimental Medicine, 1927.
9. Bower W. H. a. Altschule M. D. New Engl. J. Med., 1956, 254, 157—160.
10. Bowman K. M., Miller E. R., Dailey M. E., Simon A. a. Mayer B. F. J. Nerv. Ment. Dis., 1950, 112, 404—424.
11. Brodie B. B. a. Shore D. A. Ann. New York Acad. Sci., 1956—1957, 66, 631—642.
12. Cannon W. The Wisdom of the Body, 1939.
13. Cerletti A. a. Rothlin E. Nature, 1955, 176, 785—786.
14. Cerletti H. The Great Physiodynamic Therapies in Psychiatry: an Historical Reappraisal, 1956.
15. Co Tui, Riley E. a. Orr A. J. Clin. Exp. Psychopath., 1956, 17, 142—146.
16. Granswick E. H. a. Hall T. C. Lancet, 1950, I, 540—543.
17. De Jong H. H. J. Clin. Exp. Psychopath., 1956, 17, 388—404.
18. Funkenstein D., Greenblatt M. a. Solomon H. C. Am. J. Psychiat., 1950, 106, 889—901.
19. Gjessing R. Arch. Psychiatr., 1939, 109, 525—595.
20. Haigh C. P., Reiss M. a. Reiss J. M. J. Endocrinol., 1954, 10, 273—283.
21. Hemphill R. E. a. Reiss M. Proc. Roy Soc. Med., 1948, 41, 533—540.
22. Hill H. Histamine and Insulin Treatment of Schizophrenia, 1940.
23. Hoffer A. J. Clin. Exp. Psychopath., 1956, 17, 376—377.
24. Hoffer A. J. Clin. Exp. Psychopath., 1957, 18, 27—60.
25. Hofmann A. LSD. Sandoz Excerpta, 1955.

26. Hoskins R. C. The Biology of Schizophrenia, 1946.
27. McAllister R. M. a. Hecker A. O. Am. J. Psychiatr., 1949, 105, 843—848.
28. Macht D. I. South. Med. J., 1950, 43, 1049.
29. Macht D. I., Macht M. B. a. Burtnick L. L. Am. J. Physiol., 113, 372—373.
30. McInnis K. J. Allergy, 1936, 8, 73.
31. Medina L. J. The Great Physiodynamic Therapies in Psychiatry: an Historical Reappraisal, 1956.
32. Munkvad I. Acta Psychiat. Neurol. Scand., 1950, 25, 269—274.
33. Page I. H. Science, 1957, 125, 721—727.
34. Reiss M. J. Ment. Sci., 1954, 100, 687—703.
35. Reiss M. Brit. Med. J., 1951, I, 1181.
36. Reiss M. J. Clin. Exp. Psychopath., 1956, 17, 254—262.
37. Rinkel M. a. Solomon H. C. J. Clin. Exp. Psychopath., 1957, 18, 323—334.
38. Robinson J. T., McGhie J., Severs E., Reiss M., Hal-kerston I. D. K., Hillman J. C., Palmer D. B. a. Rundle A. T. J. Clin. Exp. Psychopath., 1956, 17, 283.
39. Rouleau Y., Nadeau G., Delage J., Coulombe M. a. Bauchard M. J. Clin. Exp. Psychopath., 1955, 16, 1—9.
40. Sakel M. J. The Great Physiodynamic Therapies in Psychiatry: an Historical Reappraisal, 1956.
41. Sackler A. M., Sackler M. D. a. Sackler R. R. J. Nerv. Ment. Dis., 1949, 110, 149—160.
42. Sackler A. M., Sackler R. R. a. von Ophuijsen J. H. J. Clin. Exp. Psychopath., 1950, 11, 1—14.
43. Sackler A. M., Sackler M. D., Sackler R. R. a. Co Tui. J. Clin. Exp. Psychopath., 1951, 12, 224—259.
44. Sackler A. M., Sackler M. D., Co Tui, Marti-Ibanez F. J. Clin. Exp. Psychopath., 1951, 12, 304—320.
45. Sackler A. M. et al. Fed. Proc., 1953, 12, 363.
46. Sackler M. D., Sackler R. R., Sackler A. M. a. van Ophuijsen J. H. W. J. Clin. Exp. Psychopath., 1950, 11, 15—33.
47. Sackler M. D., Sackler R. R., Co Tui, Marti-Ibanez F. a. Sackler A. M. J. Clin. Exp. Psychopath., 1951, 12, 288—299.
48. Sackler M. D., Sackler R. R., Sackler A. M., Co Tui, van Ophuijsen J. H. W. Acta Psychiat. Neur. Scand., 1951, 26, 415—437.
49. Sackler M. D., Sackler R. R. van Ophuijsen J. H. W. J. Clin. Exp. Psychopath., 1951, 12, 15—24.
50. Sackler M. D., Sackler R. R., La Burt H. A., Co Tui a. Sackler A. M. Nerv. Child., 1952, 10, 43—59.
51. Sackler M. D., Sanders R. H., Sackler A. M. a. Sackler R. R. J. Clin. Exp. Psychopath., 1954, 15, 26—31.
52. Sackler M. D., Sackler R. R. a. Sackler A. M. J. Nerv. Ment. Dis., 1955, 121, 164—171.
53. Sackler M. D., Sackler R. R., Marti-Ibanez F. a. Sackler A. M. J. Clin. Exp. Psychopath., 1956, 17, 297—307.
54. Sackler R. R., Sanders R. H., Sackler M. D. a. Sack-ler A. M. J. Clin. Exp. Psychopath., 1954, 15, 19—24.

55. Sackler R. R., Rich S., Roth W., Sackler M. D., Co Tui, Marti-Ibanez F. a. Sackler A. M. J. Clin. Exp. Psychopath., 1951, 12, 283—287.
56. Sands D. E. J. Clin. Exp. Psychopath., 1956, 17, 238.
57. Shore P. A., Pletscher A., Tomich E. C., Carlsson A., Kuntzman R. a. Brodie B. B. Ann. New York Acad. Sci., 1956—1957, 66, 609—617.
58. Spies T. D., Aring C. D., Gelperin J. a. Bean W. Am. J. Sci. 1938, 196, 461—474.
59. Woolley D. W. a. Shaw E. N. Science, 1955, 124, 34.

II

Nat

Нехим
при разра
на две
а) практи

ПРАКТИ

I. Фактор

В бол
хических
больных.
денция по
и забывает
побочным
непосредс
таковым,

А. Дие
1.

ем, с
с бол
самол
ности
факт
боли
наето
ляют
а пит
ми. Д
блюдо

II. ФАКТОРЫ НЕБИОХИМИЧЕСКОГО ПОРЯДКА И ХИМИЧЕСКИЕ ТЕОРИИ ПСИХИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

Nathan S. Kline

Нехимические факторы, которые следует учитывать при разработке химических теорий психозов, распадаются на две категории, соответствующие соображениям: а) практическим и б) теоретическим.

ПРАКТИЧЕСКИЕ СООБРАЖЕНИЯ

1. Факторы, связанные с самим больным

В большинстве случаев химические факторы при психических заболеваниях изучаются у стационаризованных больных. При этом наблюдается вполне естественная тенденция помнить лишь то, что это — психически больные, и забывать о других обстоятельствах, которые, являясь побочным следствием их стационаризации и, не будучи непосредственно связаны с патологическим процессом как таковым, могут влиять на метаболический статус больного.

А. Диетический фактор

1. Больничные диеты известны своим однообразием, спорадическим использованием сезонных овощей с больничного огорода, незатейливым приготовлением самой пищи и недостаточностью, обусловленной скудностью сметных ассигнований. Между тем немногие факторы оказывают столь большое влияние на метаболизм, как питание. В литературе почти не упоминается, что некоторые биохимические отклонения являются результатом не самой психической болезни, а питания со всеми его метаболическими последствиями. Достаточно в качестве примера сослаться на наблюдения Hemphill и Reiss, согласно которым тести-

кулярная патология у группы больных шизофренией в Англии была вызвана недостаточным питанием военного времени.

2. Известно, что психически больным свойственны странные вкусовые влечения, которые иногда имеют такой же избирательный характер, как у беременных женщин. В продовольственных передачах, получаемых больным от его родных, имеется определенный постоянный элемент, который может влиять на метаболические и серологические показатели.

3. У многих больных обнаруживаются метаболические и диетические отклонения, которые вторичным образом могут вызывать необычные биохимические явления. Ряд сообщений говорит о полиурии у больных шизофренией, что неизбежно связано с гуморальными сдвигами.

Для многих больных характерны запоры, и есть основания предполагать, что неправильное пищеварение может вызывать как прямые, так и компенсаторные расстройства в содержании минеральных, протеиновых и других компонентов крови и биологических жидкостей организма. Поразительно высокий процент больных с нарушенной функцией печени показывает, как нужно быть осторожным в приписывании этиологической роли какому-либо специфическому избытку или недостатку того или иного химического элемента.

Б. Физические факторы

1. Недостаточность физических упражнений и мышечной работы у стационаризованных больных не может не оказывать известного влияния на течение биохимических процессов.

2. В США психиатрические больницы, как правило, чрезмерно отапливаются. В поисках причин неожиданно стойкого отклонения одного серологического показателя мы нашли, что регулярное изменение этого биохимического теста связано с высокой температурой больших палат.

3. Отсутствие нормальной половой жизни у стационаризованных больных, несомненно, играет какую-то роль в общей картине гормонального баланса (впрочем, исследований в этой области, насколько мне известно, не было).

В. Влияние

1. Р

ных пр

только

РОЭ.

ют о н

могани

ются т

активн

искази

очеред

2. С

мично

давно

50% о

симпто

стях с

и неко

ваться

а име

полага

результ

ях фу

Г. Псих

1.

каким

медиц

создав

ного с

2.

ны бо

чески

ного,

показ

II. Практи

ми ди

А. Общ

катег

усове

го за

Суще

В. Влияние инфекций

1. Наличие скрытых или даже острых инфекционных процессов обнаруживается у многих больных только на основании повышенной температуры или РОЭ. Так как многие психически больные умалчивают о незначительных болевых ощущениях или недомоганиях, то слабые инфекции у них нередко остаются незамеченными. Несколько больных с такими активными инфекциями могут в немалой степени исказить средний уровень всей группы, что в свою очередь может привести к неправильным выводам.

2. Очень мало внимания уделяется вопросу эндемического амебиаза в психиатрических больницах. Недавно мы опубликовали сообщение о том, что около 50% обследованных нами больных были больны бессимптомным амебиазом. Нужно думать, что в местностях с более теплым климатом этот процент еще выше и некоторые биохимические отклонения могут вызываться не психическим заболеванием, как таковым, а именно амебной инфекцией. Имеются основания полагать, что наличие такого амебиаза сказалось на результатах поглощения радиоiodа при исследованиях функции щитовидной железы.

Г. Психологические факторы

1. Исследуемые больные почти всегда окружены какими-то дополнительными заботами со стороны медицинской сестры, персонала и врачей. Это может создавать известные отклонения от средних норм данного стационара и влиять на химические показатели.

2. В результате повышенного внимания со стороны больничного персонала могут измениться диетические, физические и другие привычки самого больного, что также может отразиться на биохимических показателях.

II. Практические вопросы, порождаемые психиатрическими диагнозами

А. Общеизвестно, что современные диагностические категории имеют лишь эвристическую ценность и с усовершенствованием познания сущности психического заболевания будут, вероятно, заменены другими. Существует, однако, особенно у не психиатров, тен-

денция видеть в этих категориях нечто большее того, чем в действительности они являются. Это иногда приводило к бесплодным попыткам связать специфические биохимические данные со специфическими категориями и даже подкатегориями. Ныне применяемая система классификации есть лишь условная группировка, помогающая размещать больных по отделениям и палатам и выбирать определенные средства лечения. Огромная разница в диагнозах, которые ставятся разными больницами, а также то обстоятельство, что в течение одного стационарирования состояние больного может меняться настолько, что последовательно приходится ставить почти все возможные диагнозы, свидетельствуют о значительной условности существующей классификации.

Б. Часто пытаются приурочить какую-либо специфическую биохимическую теорию к определенной диагностической категории, а прочие переменные, могущие оказывать влияние на главный показатель как основу химической концепции, оставляются обычно без внимания. Между тем известно, что пол, возраст и множество морфологических и прочих факторов могут играть здесь важную роль. В одной из наших работ мы указали на связь калия, натрия, числа лейкоцитов и сахара крови с соматическим типом. Поэтому биохимические показатели могут зависеть не столько от болезни как таковой, сколько от этой именно связи, если только не будет установлено, что эти показатели различны у лиц с одинаковым соматическим типом. Необычное распределение эритроцитов, нетипичное расположение капилляров ногтевого ложа также могут вторичным образом отражаться на распределении разных химических элементов, а следовательно ими пренебрегать нельзя.

В. Одно из самых поразительных явлений, обнаруженных нами в процессе ряда исследований, состоит в том, что почти каждому показателю присуща периодичность. При изучении «в поперечном разрезе» с однократным учетом показателей у ряда больных этот момент игнорируется. В силу указанной цикличности многие якобы «патологические» реакции на те или иные специфические тесты относятся в действительности к категории спонтанных изменений. В силу

сложн
иссле
ся сво
опасн
откло
ев. В
езде,
резе»,
основ
Г. Мно
склон
менте
проч
телей
тельн
теори
котор
харак

III. Отсут

А. Мно

мичес
мые
иссле
предл
показ
са, бл
неточ
о зна
дели

Б. Исх

ны с
гие
виду
будет
маль
иссле
поль
виду
ются
«тип
выяс
тиях

сложности и трудности большинства биохимических исследований число исследуемых больных приходится сводить к известному минимуму, а это создает опасность построения средних или даже стандартных отклонений на слишком незначительном числе случаев. В нашей собственной практике мы стремились везде, где возможно, к изучению «в продольном разрезе», чтобы обеспечить наблюдение индивидуальных основных линий и индивидуальной изменчивости.

Г. Многие исследователи биохимического направления склонны сосредоточиться на одном каком-либо элементе, упуская из виду одновременные изменения прочих биохимических или физиологических показателей. Это приводит к построению столь же относительных химических теорий психических болезней, теорий, ставящих на первое место такие изменения, которые, по всей видимости, имеют лишь вторичный характер.

III. Отсутствие точного контроля

А. Многие исследователи, констатируя те или иные химические отклонения, часто базируются на приводимые в литературе неточные показатели норм. Рядом исследований за последнее время установлено, что предложенные средние нормы таких физиологических показателей, как кровяное давление или частота пульса, были основаны на совершенно недостаточном и неточном материале. Поэтому, прежде чем судить о значении обнаруженного отклонения, следует определить, что принималось автором за норму.

Б. Исходя из того, что определенные показатели связаны с определенными болезненными синдромами, многие исследователи полагают, что если данный индивидуум «нормален», то его биохимическая структура будет соответствовать таковой любого другого «нормального» индивидуума. Эта область, к сожалению, исследована еще мало, но имеются веские доводы в пользу того, что разновидностей «нормальных» индивидуумов существует не меньше, чем больных. Имеются, несомненно, как «типы» нормального, так и «типы» патологического, и до тех пор, пока они не выяснены и точно не определены, путаница в понятиях неизбежна.

В. В исследованиях, для которых не существует никаких известных из литературы норм, принято прибегать к «контрольным» субъектам. Они избираются обычно из числа студентов-медиков или из больничного персонала, иногда же приглашаются «добровольцы». Однако первые две группы по своему алиментарному, психологическому и биохимическому состоянию, как правило, не подходят в качестве нормы для сравнения с больными; от последних они отличаются во многих отношениях, которые, с точки зрения химических показателей, могут оказаться решающими. Что касается третьей группы, «добровольцев», то, как показано недавно, и она обнаруживает такие специфические черты, которые делают ее также малоприменимой для искомым сравнений. Все это заставляет быть очень осмотрительным в определении как биохимических норм, так и биохимических отклонений.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ТРУДНОСТИ

I. Изменения этиологические и компенсаторные

Даже в рамках психодинамической теории часто ссылаются на такие понятия, как «эго-защитные механизмы». Это свидетельствует о признании того, что многие элементы, относимые нами к симптомам психической болезни, как таковые не являются выражением основного патологического процесса, а служат лишь проявлением тенденции оставшихся здоровых элементов организма возместить то, что патологически в нем нарушено. В некоторых областях соматической медицины признается, что такие явления, как «компенсаторная эмфизема», вторичны по отношению к каким-то другим процессам, действительно патологическим. Поэтому отведение этиологической роли тому или иному отклонению требует большой осторожности. В высшей степени наивно думать, будто если что-то «отклоняется от нормы», то тем самым оно уже непременно является источником патологического явления. Тиреоидные или надпочечниковые нарушения при шизофрении еще не означают, что дисфункции щитовидной железы и надпочечников являются причиной шизофрении. Это достаточно дока-

зано
этих
ского
II. Исслед
Ка
зрения
логиче
различ
действ
ограни
но раз
дов и
вания
разре
этого
такое
зиолог
назад

III. Обсуж
Од
требуе
данны
какой-
ее под
стране
стовер
провер
зульта
ния с
доказ
та». Э
удиви
к мно
работ

IV. Корр
Д
стове
либо
хонат
подли

зано уже тем, что хирургическое вмешательство на этих железах отнюдь не прекращает шизофренического процесса.

II. Исследование различных систем организма

Как с теоретической, так и с практической точки зрения несомненно, что нельзя понять сущность патологического процесса, пока не понятны взаимосвязи различных систем организма и характер их взаимодействия. Необычайная сложность живого организма ограничивала в прошлом исследования этого рода, но развитие статистического и математического методов и появление новых видов лабораторного оборудования (счетных устройств и т. п.) сделали эти задачи разрешимыми, хотя мы все еще находимся в начале этого пути. В отдельных, однако, случаях достигнуто такое понимание некоторых биохимических и физиологических функций, о котором еще пять лет тому назад не могло быть и речи.

III. Обсуждение

Одна из логических предпосылок научного метода требует, чтобы те самые «статистически достоверные» данные, которые были использованы для построения какой-нибудь гипотезы, не были использованы для ее подтверждения. Между тем слишком уж распространена тенденция принимать эти «статистически достоверные» данные за решающие факты и вместо их проверки приступать к новым исследованиям, в результате которых получаются те же случайные явления с той же «статистической достоверностью», якобы доказывающие решающее значение первичного «факта». Это и есть теоретизирование *post hoc*. Ничего удивительного, что такой ошибочный метод приводит к множеству «открытий», которые не подтверждаются работами других исследователей.

IV. Корреляция не есть объяснение

Даже в том случае, если бы удалось выявить, удостоверить и еще раз проверить регулярность какого-либо биохимического явления при том или ином психопатологическом синдроме, это отнюдь не было бы подлинным объяснением данного явления. Мы все еще

не сумели выработать такие понятия, которые могли бы связать факты биохимические с психологическими. Сами наши возможности контроля над каким-нибудь болезненным синдромом ограничены. Мы умеем «лечить» прогрессивный паралич с помощью пенициллина, который приостанавливает патологический процесс, но это самое обстоятельство ослабило стремление понять сущность этого процесса. Мы знаем, что он сопровождается периартериоларными изменениями, атрофией клеток лобной доли и рядом других специфических явлений, включая реакции спинномозговой жидкости, но как все это связано с идеями собственного величия, с асоциальным поведением и прочими характерными для этой болезни психическими проявлениями, — остается для нас столь же неясным, как и прежде. Современная тенденция сосредоточиваться только на биохимических нарушениях, пренебрегая физиологическими, психологическими и социальными, представляет для подлинного понимания (а следовательно, и для лечения, и для предупреждения) психической болезни не меньшую опасность, чем одностороннее увлечение психодинамикой. Всякий аспект проблемы не должен исключать все другие, так как лишь их совокупность позволит построить общую систему понятий на основе всех изученных фактов.

Для решения всех этих вопросов необходимы следующие мероприятия: 1) впредь до установления точной этиологии психических заболеваний изучать каждого больного, охваченного исследованием, по основным направлениям; 2) создать, если в этом возникнет необходимость, центры для исследования метаболизма при других видах расстройств; 3) организовать контрольное бюро для вербовки среди здорового населения таких контрольных лиц, которые соответствовали бы исследуемым больным по определенным параметрам, охватывающим как органические, так и психосоциальные элементы. Это предотвратило бы беспринципное и случайное использование контрольных лиц; 4) особое внимание уделять развитию точной теоретической системы понятий, привлекая для этой цели представителей научной методологии, логики и других дисциплин, могущих оказать содействие изуче-

нию да
поведен
менного
вооруже

Выводы
часто строят
стационарнов
автоматичес
так как име
торые, не на
могут влият
запоры, нару
тракте, инфе
и т. д.). Пра
диагностичес
Как и в бол
тегории и кра
жет осложни
цесса и псих
учитываются
ческие особ
могут оказат
диагностичес
процессом. Ч
личность бол
«продольное»
использовани
и искусствен
ровать отнош
ция сосредото
химических
редко к игно
других метабо
ганизма.

В центре
а вторичные
точного конт
ные «нормы»
случаев, а ко
шенно нетип
му же учест
но, не меньш

нию данных проблем; 5) проблемы биологического поведения изучать с помощью мощных средств современного статистического и математического анализа, вооруженного новейшими машинами.

Выводы. Химические теории психических болезней часто строятся на материале, полученном при изучении стационарированных больных. Отклонения от норм нельзя автоматически приписывать патологическому процессу, так как имеется множество сопутствующих факторов, которые, не находясь в прямой связи с данной болезнью, могут влиять на биохимические явления (диета, полиурия, запоры, нарушение всасывания в желудочно-кишечном тракте, инфекционные процессы, половое воздержание и т. д.). Практические проблемы возникают и в связи с диагностическими категориями современной психиатрии. Как и в большинстве прочих отраслей медицины, эти категории и крайне расплывчаты и неустойчивы. Картина может осложниться еще переплетением психотического процесса и психоневротических реакций. Довольно часто не учитываются и другие переменные, например морфологические особенности, хотя с ними биохимические данные могут оказаться в более непосредственной связи, чем с диагностическими категориями или с патологическим процессом. Часто также остается нераспознанной периодичность большинства биологических процессов. Когда «продольное» исследование вытесняется «поперечным», использование средних величин и норм может создавать и искусственные отношения или, наоборот, может маскировать отношения весьма существенные. Порочная тенденция сосредоточивать все внимание на специфических химических элементах или системах приводит нередко к игнорированию неразрывно с ними связанных других метаболических и физиологических систем организма.

В центре внимания оказываются подчас не первичные, а вторичные химические процессы. У нас нет, наконец, точного контрольного материала, поскольку наши книжные «нормы» часто строятся на небольшом количестве случаев, а контрольные лица чаще всего берутся из совершенно нетипичных групп добровольцев. Необходимо к тому же учесть, что среди здоровых людей имеется, вероятно, не меньше отклонений, чем среди больных, и что,

следовательно, «средние» их показатели, если они не построены на обширном материале, могут и не быть достоверными.

ЛИТЕРАТУРА

Kline N. S., Wertheimer N., Dyer G., Schenker A., Rubin B., Sniffen R. Am. J. Psychiat., 1953, 109, 603—611.

III. I

Мах

Целью
блемы на
придать э
чем это в

В обла
известный
я думаю,
что в пси
медицины
всех ее с
одностор
но в тех
меру усе
роль. Ни
тистики
работни
Но было
статисти
к которо

Всяк
кого бы
мер, ко
сахара
процесс
тистиче
тельно
лагаю,
самом
бы под
рано.

III. ПРАВИЛЬНОЕ И НЕПРАВИЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ СТАТИСТИЧЕСКОГО МЕТОДА ПРИ БИОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ БОЛЬНЫХ ПСИХОЗАМИ

Max Reiss

Целью настоящей статьи является вывести наши проблемы на форум международного обсуждения и тем самым придать этому обсуждению характер более плодотворный, чем это возможно в рамках отдельной страны.

В области психиатрических исследований наметился известный кризис, который в истории психиатрии будет, я думаю, назван статистическим. Все мы согласны в том, что в психиатрии, более чем в какой-либо другой отрасли медицины, настоятельно необходимы новые открытия во всех ее областях, но в настоящее время этому мешает одностороннее увлечение статистическим методом, особенно в тех исследовательских учреждениях, в которых не в меру усердные поклонники этого метода играют ведущую роль. Никто, вероятно, не станет отрицать важность статистики. Напротив, мы полагаем, что каждый научный работник должен овладеть статистическим методом. Но было бы также весьма желательно, чтобы каждый статистик был как можно лучше знаком с тем предметом, к которому он применяет свои методы.

Всякое великое открытие совершается обычно без какого бы то ни было применения статистики. Так, например, когда было обнаружено, что инсулин снижает уровень сахара в крови и положительно влияет на диабетический процесс, никому не пришло в голову проверить это статистически. Статистика стала применяться здесь значительно позднее и уж, конечно, не до этого открытия. Полагаю, что такой подход подавил бы многие открытия в самом зародыше. Даже очень крепкая ветвь дерева могла бы подломиться, если бы статистик уселся на ней слишком рано.

Изучение биохимических и эндокринологических исследований убеждает нас в том, что одна статистическая обработка отклонений у больных шизофренией не играет никакой роли там, где речь идет о сущности этого заболевания. Исследованию подвергались совершенно различные группы больных (острые и хронические состояния, простая шизофрения или паранойя), а подчас принцип психиатрической однородности изучаемых групп вообще игнорировался.

Изучение биохимических и эндокринологических сопутствующих явлений в клинически однородных группах показало, что повышение или понижение функции эндокринной железы, равно как и одновременное нарушение функции разных желез, могут наблюдаться при клинически одинаковых картинах болезни, и, наоборот, одинаковые эндокринные и биохимические изменения могут сопровождаться весьма разнообразными психическими расстройствами. Качественно эти расстройства гораздо больше зависят от преморбидных особенностей, чем от качественных или количественных изменений в биохимических показателях. Эндокринологические и биохимические изменения указывают лишь на степень нарушения гомеостаза, а следовательно, и приспособляемость организма к возросшим требованиям среды.

Все это в большинстве случаев недостаточно учитывают, когда судят о патогенетическом значении биохимических нарушений при психических расстройствах. По этой причине и остается непонятным, почему в одной больнице исследование сравнительно небольшого числа случаев дает статистически достоверное изменение, тогда как в другой больнице, где исследования проводились на более обширном материале, иногда получаются противоположные результаты.

Гораздо проще, проделав несколько экспериментов, выступить с заявлением, что никаких статистически достоверных результатов получить не удалось, чем после многократных и многолетних исследований установить со всей достоверностью, что подтвердилось и что нет. Главная беда в том, что многие исследователи рассматривают статистику как средство, позволяющее сэкономить как можно больше времени. Пусть так обстоит дело в любой другой области, но только не в психиатрии, где принцип однородного экспериментального материала нарушается

...многоими атом
...как, например
...При обследовани
...средние а
...или менее совпа
...амплитуда вели
...и среднее о
... (рис. 1). Это к
...как биохимических
...физиологических
...эндокринологических
...ований.

Так, например
...был обследован оди
...ный госпиталь. Из
...группа психически
...ых и, в качестве
...ля, здоровый
...причем среди здо
...растной группы и
...ные. Оказалось, ч
...деятельности щит
...ло более выраже
...же результатам
...других биохимич
...С другой сто
...проведенном нам
...но, что тиреоидн
...чем у 70% боль
...было бы нелогич
...экстрактами щит
...чению без пре
...функции больни
...от того случайн
...ся в группе бо
...средней части
...исследователей
...возможно, зна
...другие получа
...ведома исслед
...другой тиреоид
...могут дискред

столь многими элементами, что такие статистические тесты, как, например, формула Фишера, здесь просто неприемлемы.

При обследовании больниц с большим количеством больных средние арифметические показатели обычно более или менее совпадают со средними контрольных групп, но амплитуда величин значительно больше, а поэтому больше и среднее отклонение (рис. 1). Это касается как биохимических, так и физиологических или эндокринологических исследований.

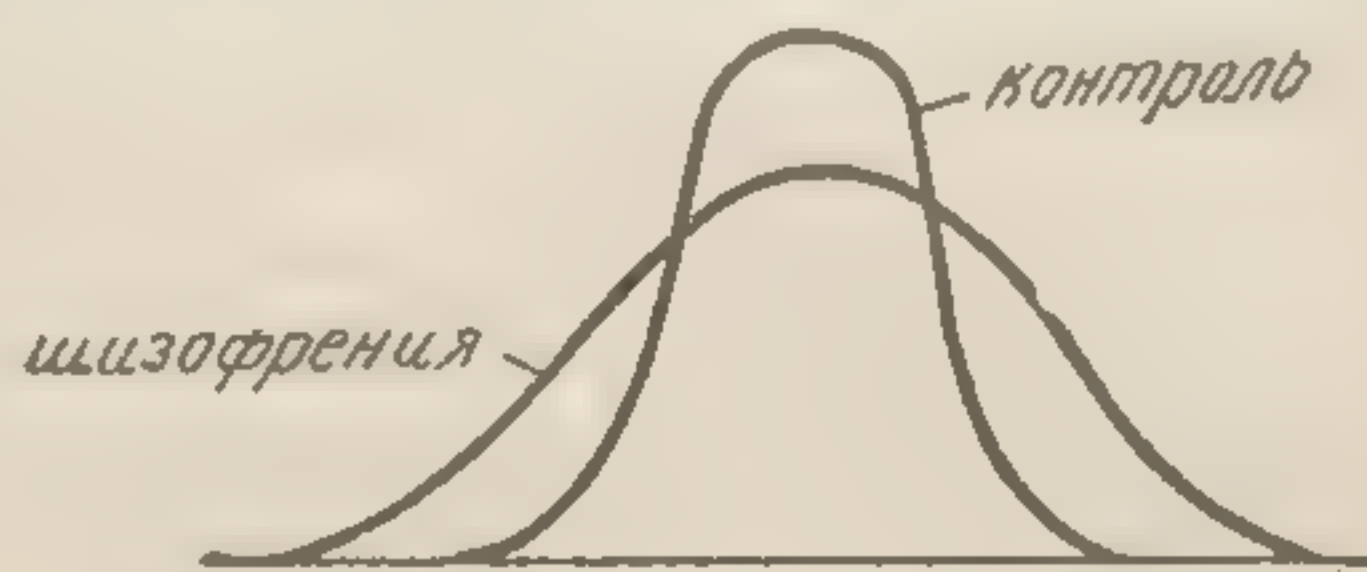


Рис. 1. Амплитуда изменчивости соматических функций у больных шизофренией по сравнению со здоровыми.

Так, например, нами был обследован один военный госпиталь. Изучались группа психически больных и, в качестве контроля, здоровый персонал, причем среди здоровых были отобраны лица той же возрастной группы и живущие в тех же условиях, что и больные. Оказалось, что у психически больных нарушение деятельности щитовидной железы встречалось чаще и было более выражено, чем у здоровых. К совершенно таким же результатам привело исследование 17-кетостероидов и других биохимических данных.

С другой стороны, при «поперечном» обследовании, проведенном нами в ряде других больниц, было установлено, что тиреоидная активность является нормальной более чем у 70% больных шизофренией. Из этого следует, что было бы нелогично лечить всех больных шизофренией экстрактами щитовидной железы. Если приступить к лечению без предварительного обследования тиреоидной функции больных, то успех будет зависеть исключительно от того случайного обстоятельства, каких больных окажется в группе больше — относящихся к левой, правой или средней части кривой Гаусса. Какую бы группу ни взять, исследователь получит по ней результаты статистически, возможно, значимые, но расходящиеся с теми, которые другие получают по другим группам, если в эти группы без ведома исследователей будет включено больше больных с другой тиреоидной активностью. Подобные расхождения могут дискредитировать тиреоидную терапию, хотя, судя

по нашему опыту, при правильном применении она дает отличные результаты. Все дело здесь в порочной статистике, в том, что она применима к материалу, однородность которого не проверена.

Если бы было вычислено, у скольких больных шизофренией с тиреоидными нарушениями наблюдалось улучшение после лечения применительно к виду нарушения, то статистическая обработка материала была бы очень полезна.

Путем обследования индивидуальных больных на протяжении всего лечения их болезни, по крайней мере части его, а также путем сопоставления биохимических изменений с психическими можно прийти к надежным выводам относительно патогенеза и метода лечения. Итоги таких продольных обследований следует объединить в группы, статистическая обработка которых может дать довольно достоверные данные.

Правильное и неправильное использование статистического метода может быть особенно наглядно показано на примере инсулиновой терапии. Одни пытаются статистически уловить соотношения между началом, продолжительностью, генетикой и эффективностью терапии, другие же стремятся тем же путем установить так называемые контрольные сравнения между инсулиновой и другими методами терапии. Подлежащие для исследования группы отбираются исключительно на клиническо-психиатрической основе, без учета даже значительных различий в физиологических индивидуальностях. В этом случае результат исследования зависит от состава группы. По методам и результатам такую статистику можно сравнить с лечением всех форм анемии железом или с назначением одних и тех же стекол при любом нарушении зрения.

Так называемая точная статистика установила систему, на основании которой один больной получает инсулиновую терапию, другой — электрошок, а третий — хлорпромазин или барбитураты. Но результаты были бы значительно лучше, если бы исследователи уделяли некоторое внимание патофизиологии каждого больного в отдельности. В этом случае они уже давно поняли бы, что лицам, страдающим шизофренией, не достигшим половой зрелости, назначать инсулинотерапию чрезвычайно рискованно; они нашли бы, как это за последние три года установлено нами, что, например, наличие открытого пахового канала

является важным
человек заболел
лечения не да
менное. Они
тельности ко
лется на две
деятельность
лением 17-ке
вую кому, дл
истощенные
ление 17-кет
мы сопряжет
Принима
биохимическ
знать, что с
биохимическ
сяче больны
ческое обсле
ко, достаточ
больше при
стремимся.

является важным признаком незрелости и что если такой человек заболевает шизофренией, то инсулинотерапия излечения не даст, а если и даст, то частичное и кратковременное. Они убедились бы также, что с точки зрения деятельности коры надпочечников больные шизофренией делятся на две группы: одна из них отличается усиленной деятельностью коры надпочечников, повышенным выделением 17-кетостероидов и хорошо реагирует на инсулиновую кому, для второй же характерны пониженные или истощенные резервы коры надпочечников и низкое выделение 17-кетостероидов, и назначение им инсулиновой комы сопряжено с большим риском.

Принимая во внимание огромные суточные колебания биохимических данных при шизофрении, приходится признать, что статистические построения на однократном биохимическом анализе, пусть даже повторенном на тысяче больных, ничего не дадут. В то же время статистическое обследование даже ста больных, проводимое, однако, достаточно долго до, во время и после лечения, гораздо больше приблизит нас к той истине, к которой мы все стремимся.

IV. ТЕОРИИ ПСИХИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

F. Letemendia и W. Mayer-Gross

В отличие от физики, где теории находятся под контролем фактов и отбрасываются как только утрачивают свою полезность, в психологии и психопатологии они играют роль гораздо менее определенную. Здесь они живут своей собственной жизнью, их создание и защита связаны в какой-то мере с личными привязанностями и предвзятостями, и если новые факты им уже не соответствуют, то наблюдается тенденция приспособить эти новые факты к старым теориям.

С этой точки зрения представляется целесообразным разобратся в тех теоретических взглядах, которые в настоящее время высказываются по поводу действий фармакологических средств. Наш обзор будет преимущественно критическим и в основном отрицательным, так как у нас нет намерения формулировать собственную теорию.

Исходя из физиологических понятий «стимуляция» и «депрессия», фармакология разделила свои средства на «стимулянты» и «депрессанты». Первоначальным основанием послужили здесь наблюдения над гладкими мышцами и другими изолированными препаратами. Когда дело доходит до центральной нервной системы, то пускаются в ход такие понятия, как «облегчение» или «возбуждение» и «торможение», причем не всегда ясно, чем эти понятия отличаются от понятий «стимуляция» и «депрессия». Возникает вопрос, имеют ли эти термины в применении ко всей нервной системе тот же самый смысл, что и в применении ко всему живому существу в целом, включая и психические явления. Это вопрос не одной лишь семантики. Полярно противоположные понятия стимуляции и депрессии оказываются недостаточными даже для описательных целей. Возникает необходимость в каких-то вспомо-

гательных
оказывается
для разнообра
Иллюстра

неврозов, по
оставался на
не вызывала
мощью норма
ния оказалос
к сложным р
внутреннего,
ного и т. д.

чтобы не зам
их реакция из
системы. Та
системой чел
Но это не зам
лексов¹. По
гии человека
теорией и у

В поисках
теоретики, ес
ложностей»,
тий, как «об
пример, связ
top, согласо
нервной сист
друга — то
тивоположны

Теория М
построению,
точки зрени
Eysenk по
кологически
соч
с
О
не
их

учени
выделен
чит теор.
тельности.

гательных теориях, так как контраст параметров оказывается слишком неопределенным и неоднозначным для разнообразия наблюдаемых фактов.

Иллюстрацией этого может служить павловская теория неврозов, построенная на идее рефлекса. Пока Павлов оставался на почве физиологии, плодотворность его теории не вызывала никаких сомнений, но объяснить с ее помощью нормальные и патологические психические состояния оказалось невозможным. Ему пришлось прибегнуть к сложным различениям нескольких типов торможения: внутреннего, внешнего, дифференцированного, запредельного и т. д. Павлов был слишком тонким наблюдателем, чтобы не заметить, что не все животные одинаковы, что их реакция зависит от индивидуального типа их нервной системы. Таких типов он, в соответствии с классической системой человеческих темпераментов, различал четыре. Но это не заставило его расстаться со своей теорией рефлексов¹. Попытка Sargent применить ее к психопатологии человека показала, как велик контраст между спорной теорией и убедительным фактическим материалом.

В поисках методов исчисления и измерения психологи-теоретики, естественно, увлекались «действием противоположностей», полярностью таких физиологических понятий, как «облегчение» — «торможение». McDougall, например, связал этот подход с идеей Н. Jackson и Sherrington, согласно которой различные уровни центральной нервной системы могут действовать независимо друг от друга — то в одном направлении, то в направлениях противоположных.

Теория McDougall, хотя и довольно сложная по своему построению, оказалась, однако, слишком упрощенной с точки зрения фармакологической психологии. Поэтому Eysenk попытался объяснить и измерить эффекты фармакологических средств с помощью теории, являющейся сочетанием полярности «интроверсия» — «экстроверсия» с принципом условных рефлексов в павловском смысле. Однако нельзя упускать из виду, что эти теории далеко не совпадают с фактическим материалом и что в основе их лежит мышление по аналогии.

¹ Авторы статьи ничем не аргументируют свое несогласие с учением И. П. Павлова. Остается, в частности, непонятным, почему выделение Павловым различных типов нервной системы противоречит теории об условнорефлекторной природе высшей нервной деятельности. (Прим. перев.)

Другой подход, по своему происхождению также физиологический, основывается на антагонизме между симпатическими и парасимпатическими влияниями фармакологических средств на автономную нервную систему. В настоящее время это понятие расширилось и утратило привлекательность простоты: возникло понятие адренергического и холинергического действия, антагонизм которых более или менее независим от антагонизма действия симпатического и парасимпатического. Отношение обоих этих антагонистов к психологическим фактам пока неясно.

В плане нейрохимической концепции мысль о том, что фармакологические средства взаимодействуют в сигналах с веществами-медиаторами, пользуется теперь широким признанием, так как природа этих веществ и их чувствительность довольно хорошо известны. Кое-что из того, что было обнаружено относительно периферической нервной системы, оказалось верным и по отношению к ганглиям, а затем, по аналогии, было распространено и на головной мозг. Однако, несмотря на несомненное наличие веществ-медиаторов, их роль и способ действия в центральной нервной системе являются еще предметом весьма оживленных споров. Можно, пожалуй, прямо сказать, что центральные и в особенности психические эффекты средств, действующих на передаточные механизмы, для нас непонятны. Если исследователь обращается к периферическим структурам (например, к нейронной сети в кишечнике морской свинки), используя их как искусственные модели головного мозга, то он должен помнить, что эти препараты не более чем аналогичны нейронным структурам высших центров. Поскольку предположительная симпатическая блокировка может привести к нарушению коммуникации между нейронами, иногда выдвигают коммуникационную теорию, тоже построенную на аналогии и неясную с точки зрения ее плодотворности.

Неравномерное распределение в головном мозгу млекопитающих таких веществ, как адреналин, ацетилхолин, серотонин и др., заставило отказаться от мысли будто всякое химическое соединение, введенное в организм, станет оказывать влияние на головной мозг в целом. Чем больше мы знакомимся с химией и физиологией центральной нервной системы, тем меньше верим во всеобщую, простую и единую схему, которая могла бы объяснить действие всех вообще фармакологических средств.

С тех
ных об об
болитах, с
ных цикл
внутри и
пунктом
ощутимых
но сказат
столько, а
жения хи
резкие на
изменени

Размы
приводят
которую
Cannon. С
фармакол
ным, и п
вследстви
держании
уровнях
незначит
только го
организм
ная теор
стоянии
и как ег
как этот
и теория
объемлю
низмы и

Эндок
общем
что влия
нервную
общесис
функции
муса, к
ральной
то ни бо
ной си
зом, в
тем дл

С тех пор как биохимия установила множество данных об обмене в клетках головного мозга, вопросы о метаболитах, о нарушениях в определенных точках углеводных циклов, об энзимах и о промежуточных продуктах внутри и вне нейронной единицы становились исходным пунктом для теоретических построений, но все еще без ощутимых результатов. В объяснение этих неудач можно сказать пока лишь одно: основные функции клетки настолько, по-видимому, защищены и оправданы от вторжения химических веществ, что нам известны только резкие нарушения, вызывающие соответственно грубые изменения поведения.

Размышления над вопросами нейробиологии неизбежно приводят к высказанной Claude Bernard идее гомеостаза, которую столь успешно применил к нервной функции Cannon. Однако использовать ее для объяснения действия фармакологических средств представляется затруднительным, и притом не вследствие ее неполноты, а напротив, вследствие ее слишком всеобъемлющего характера: в поддержании нормального равновесия участвует на разных уровнях множество факторов. Пока сохраняется гомеостаз, незначительные нарушения остаются незаметными, но как только гомеостаз нарушен, вовлеченным оказывается весь организм, включая центральную нервную систему. Данная теория именно в силу своей всеобщности не в состоянии указать нам, в чем дефект этого порочного круга и как его исправить. А ведь практически нам важно знать, как этот порочный круг разорвать. Такова, между прочим, и теория стресс-синдрома Selye: она слишком обща и всеобъемлюща, чтобы помочь нам постигнуть конкретные механизмы и факты.

Эндокринологическая теория наталкивается на те же в общем теоретические препятствия. Было установлено, что влияние внутренней секреции желез на центральную нервную систему взаимно, и это считается принципом общесистемной взаимосвязи. Это особенно относится к функции и взаимодействию гипофиза и центров гипоталамуса, которые сами являются структурной частью центральной нервной системы. Любое нарушение в каком бы то ни было направлении может быть компенсировано сложной системой регуляции и контррегуляций. Таким образом, в возможностях объяснения недостатка нет, а между тем для создания теории и для плодотворных открытий

такого рода пробел необходим. Теоретические построения этого рода, сами по себе полные и законченные, необходимы; они удовлетворяют и учащихся, и учащихся, но они лишены, той стимулирующей силы, от которой зависит прогресс.

Исследователь обращается поэтому к психологии и психиатрии, ожидая теорию «сверху», которая могла бы пролить свет на механизм и причинные связи действия фармакологических средств. Недостатка нет, конечно, и в таких теориях, но могут ли они нас удовлетворить? Останемся на трех примерах.

1. Психиатр станет утверждать, что развитие психических явлений после применения лекарственного средства почти совершенно неспецифично: они представляют собой отдельные стороны «органического психосиндрома» (Eugen Bleuler), наблюдаемого в результате мозговой травмы, энцефалита и других церебральных заболеваний. Это, несомненно, верно для грубых психических отклонений, наблюдающихся после самых тяжелых интоксикаций. Пришло, однако, время усомниться в универсальности «органического психосиндрома» (ранее Bonhoeffer называл его «экзогенным типом реакции») и вновь обратиться к изучению самих явлений. Ведь многие из новых фармакологических средств ломают это общее правило: достаточно вспомнить снятие некоторых симптомов хлорпромазином и противоположное действие раувольфии, выражающееся в порождении таких симптомов, как паркинсонизм или депрессия. Эти и им подобные наблюдения требуют пересмотра указанных воззрений и разработки более уточненной теории симптомов.

2. Нео-джексоновская схема Henry Eu сулила дать новую, многослойную систему симптоматологии. Различные психические аномалии представляют собой, по мнению Eu, расторможенные пласты сознания в соответствии со степенью расстройства. Такая именно система, казалось бы, и нужна фармакологической психиатрии. Но, к сожалению, пласты сознания, о которых говорит Eu, означают не то, что под ними понимает обиходный язык и что еще хуже — медицинская психология и физиология. Пласты, или уровни, сознания в нашем понимании нисходят от бодрствования ко сну и, далее, к сопорозному состоянию и коме. У Eu, как известно, эта шкала выглядит совершенно иначе, но местами сбивается на шкалу общеприня-

тую. Поэт
шкал
средства.

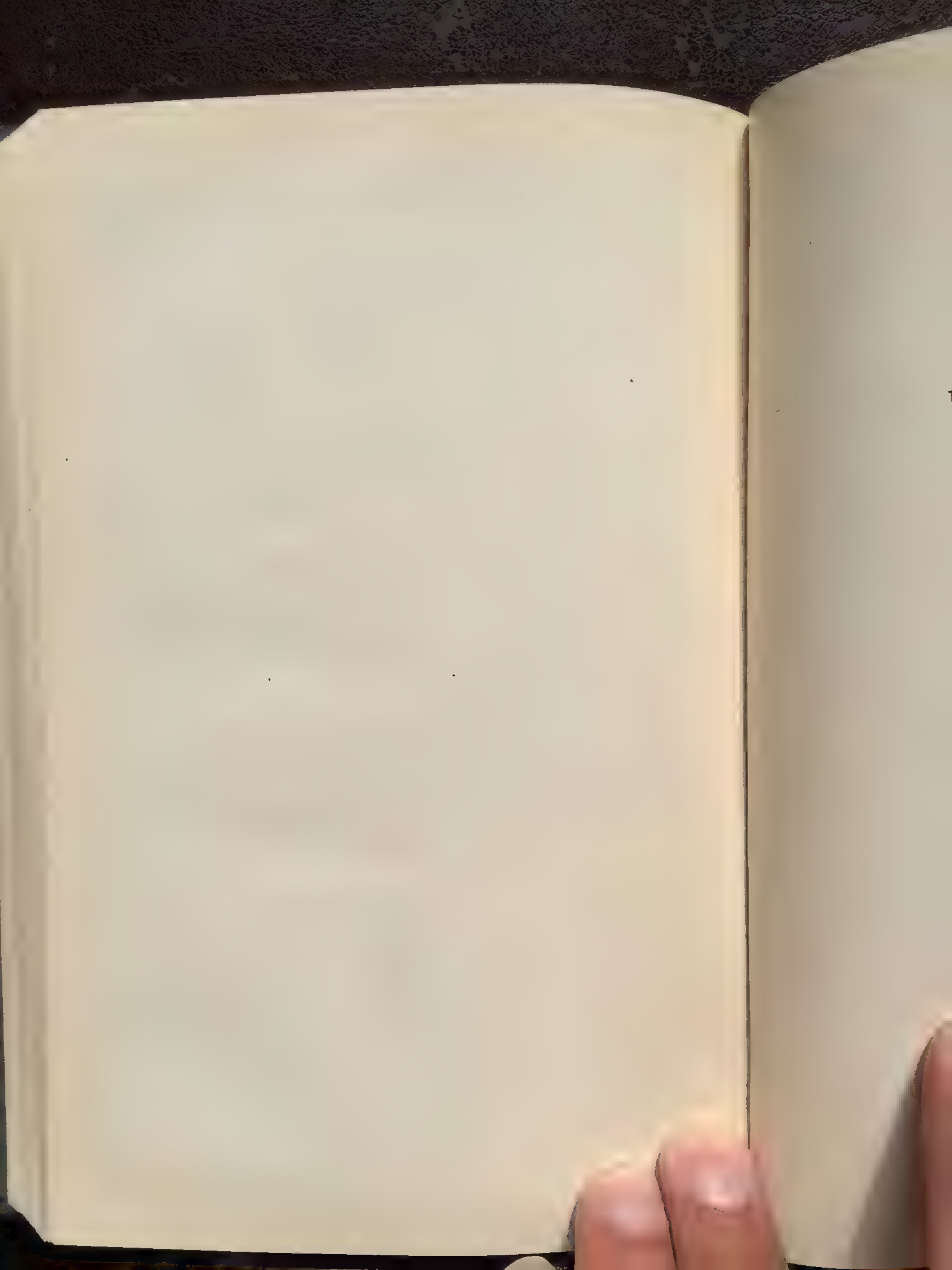
3. Снят
тем или и
ковано те
гой близк
влияние в
они увидя
мов». Пре
пожалуй,
действий
средство о
стороны со
именно по
ством.

Ряд фа
ствуется ожи
и тем сам
традиционн
анализу и
место в ле
чается зна
впервые в
ческую оц
пригодных
нию, увлеч
до психоди
стему науч

тую. Поэтому трудно иногда понять, к которой из обеих школ следует приурочить действие лекарственного средства.

3. Снятие или порождение того или иного симптома тем или иным фармакологическим средством будет истолковано теоретиками фрейдовской или какой-нибудь другой близкой к ней психотерапевтической школы как влияние всецельного бессознательного. В этих явлениях они увидят, может быть, действия «защитных механизмов». Представители психодинамики и психоаналитики, пожалуй, согласятся с мыслью о растормаживающем действии лекарственных средств. Однако, поскольку это средство освобождает личность больного от контроля со стороны сознания, они уже не интересуются тем, какой именно подсознательный пласт вскрывается данным средством.

Ряд фармакологических средств, несомненно, способствует оживанию оттесненного материала воспоминаний и тем самым помогает больному преодолеть препятствия традиционных самообузданий и предубеждений. Наркоанализу и «отреагированию» принадлежит определенное место в лечении психических болезней, и в этом заключается значение психоаналитических гипотез. Мы уже не впервые выступаем за систематическое изучение и критическую оценку фармакологических препаратов, наиболее пригодных для этих терапевтических методов. К сожалению, увлечение индивидуальностью больного не позволило психодинамической школе создать рациональную систему научных принципов.



ЧАСТЬ ШЕСТАЯ

Обсуждение

ПРЕНИЯ

Straus.
 чается в том,
 решить все пр
 присоединитьс
 не может ли к
 нология стави
 лять ее развит
 ции. Обсужда
 или LSD, выз
 характерные
 шизофрении.
 личающиеся
 пливчатостью
 полиморфопси
 На первый вз
 зиологической
 пределы норм
 вызванной де
 ства. Однако
 ного опыта м
 дам. Когда я о
 целый ураган
 ную бомбарди
 чивость и то
 оптической с
 лась в устойчи
 Оптическая с
 ных отношен
 LSD или дру
 эту стабильн
 вещества нар
 вает указани
 представляет
 снижение фу
 входить в по

ПРЕНИЯ

Straus. Основная мысль всех докладчиков заключается в том, что биохимия сможет, в конце концов, разрешить все проблемы шизофрении. К этой мысли склонен присоединиться и я, но в то же время я задаюсь вопросом, не может ли клиническая и психопатологическая феноменология ставить вопросы перед биохимией и этим направлять ее развитие. Возьму лишь один вопрос — галлюцинации. Обсуждавшиеся здесь средства, такие, как мескалин или LSD, вызывают галлюцинации весьма специфические, характерные более для органических психозов, чем для шизофрении. Преобладают галлюцинации зрительные, отличающиеся своей интенсивностью, красочностью, расплывчатостью, или утратой очертаний (так называемая полиморфопсия) и вообще крайней изменчивостью образов. На первый взгляд это может показаться результатом физиологической сверхактивности, чем-то выходящим за пределы нормального опыта, какой-то прибавкой к нему, вызванной действием данного фармакологического средства. Однако феноменологическое рассмотрение чувственного опыта может привести к совершенно другим выводам. Когда я открываю глаза, на мою сетчатку устремляется целый ураган фотонов, но, несмотря на эту непрерывную бомбардировку, я вижу вещи покоящимися. Их устойчивость и тождественность есть одна из функций нашей оптической системы. Сверхактивность стимулов претворилась в устойчивость и неподвижность видимых предметов. Оптическая система действует как трансформатор временных отношений. Под влиянием же мескалина, гашиша, LSD или других факторов видимые мной вещи утрачивают эту стабильность и тождественность. Возможно, что эти вещества нарушают функцию системы, которая обеспечивает указанные свойства. То, что симптоматологически представляется как «сверхактивность», есть на самом деле снижение функции. Недостаток времени не позволяет мне входить в подробности, но я хотел бы подчеркнуть, что

понятие «галлюцинаций вообще» приводит к недоразумениям. При шизофрении зрительные галлюцинации редки, а если и бывают, то они не похожи на зрительные галлюцинации при интоксикационных делириях. То же относится и к слуховым галлюцинациям. Если бы эти, так сказать, изомеры галлюцинаций различались столь же тщательно, как различаются изомеры биохимические, это серьезно способствовало бы прогрессу биохимических исследований.

E v a r t s. У меня два вопроса к д-ру Bulle. Прежде всего, привели ли исследования биологических проб спинномозговой жидкости больных шизофренией к каким-либо выводам относительно количества серотонина в ней?

B u l l e. Оно не смогло быть определено с точностью. Трудность метода кросс-циркуляции, которым мы пользовались, в том и состоит, что даже известные количества соединений не поддаются абсолютно точному анализу. Полагаю, что исследованию подвергались от 0,000 001 до 10 μ г серотонина.

E v a r t s. 10 μ на 1 мл или на всю пробу?

B u l l e. Я вводил подопытному животному во внутреннюю сонную артерию 1 мл спинномозговой жидкости на 1 кг веса.

E v a r t s. Какова же была концентрация серотонина в спинномозговой жидкости больного? что-нибудь около 10 μ на 1 мл?

B u l l e. Да, приблизительно так.

E v a r t s. Не скажет ли д-р Sherwood, как объяснить действие этой концентрации серотонина в вентрикулярной или спинномозговой жидкости?

S h e r w o o d. На этот вопрос я ответить не смогу. В 3 или 4 случаях с помощью инъекций 5-НТ в дозах от 10 до 50 μ нам удавалось прерывать кататонический ступор и активизировать больного. С другой стороны, я и Feldberg изучали спинномозговую жидкость различных больных на чувствительность прямой мышцы лягушки к ацетилхолину (спинномозговая жидкость человека, как правило, повышает эту чувствительность). Оказалось, что в этом отношении имеется как будто разница между больными эпилепсией и шизофренией, но окончательных данных пока нет. В некоторых случаях интравентрикулярные инъекции 5-НТ дали благоприятные результаты. Отдельных больных мы перевели из состояния кататонического ступора в состояние кататонического возбуждения, но ни у одного

возбужден
можно счи
больных, к
ниях, и она
вялости, з
Feldberg де
мы после п
кам повыш
Zeller
подробнее
ипрониазид
аминоксида
реакцию, х
получены о
зидом.
S a u n d
Возможно,
Zeller.
зать о дейст
эксперимент
S a u n d
наши вывод
данных соб
вотных мы
ний бледно
Birkhauser
больных ш
шенное сод
целлулозко
ное ядро ос
паралича. Р
меди в плаз
ипрониазид
при экстра
Мы не зани
ски допуска
действие на
исследовани
как серотон
амины и ка
изучалось с
мид-холинэ
логическое д
25*

возбужденного больного не вызвали ступора. Один случай можно считать промежуточным. Это была одна из тех больных, которые могли рассказывать о своих переживаниях, и она жаловалась, что 5-НТ вызвал у нее состояние вялости, зябкости и незначительной депрессии. Мы с Feldberg действительно наблюдали подобного рода симптомам повышенных доз 5-НТ (от 75 до 500 γ).

Zeller. Я хотел бы просить д-ра Saunders высказаться подробнее о действии ипрониазида. Он упомянул, что ипрониазид был использован в качестве ингибитора моноаминоксидазы. Так как нам довелось в 1952 г. открыть эту реакцию, хотелось бы узнать обстоятельно, какие данные получены от многочисленных экспериментов с ипрониазидом.

Saunders. Прошу д-ра Zeller уточнить его вопрос. Возможно, что тогда я смогу ответить на него.

Zeller. Поставлю вопрос так: то, что вы можете сказать о действии ипрониазида, добыто вами из собственных экспериментов или из литературы?

Saunders. Мы изучаем вопрос и поэтому строим наши выводы как на литературных материалах, так и на данных собственных исследований. На подопытных животных мы исследовали биохимические эффекты поражения бледного ядра, putamen и хвостатых тел. В 1941 г. Birkhauser в Германии нашел в чечевичном ядре многих больных психозом (бледном ядре и putamen) повышенное содержание моноаминоксидазы. Инъекция этилцеллулозколлоида, одного из этиловых алкогелей, в бледное ядро ослабляет большинство симптомов дрожательного паралича. Резерпин и фенотиазины повышают уровень меди в плазме и вызывают экстрапирамидные симптомы, ипрониазид же также регулирует уровень меди, который при экстрапирамидных симптомах оказался повышенным. Мы не занимались изучением аминоксидазы, но теоретически допускаем, что ипрониазид оказывает ингибирующее действие на эту энзимную систему. Наши работы касались исследования таких метаболитов триптофана и тирозина, как серотонин, буфотенин, ксантуреновая кислота, катехоламины и катехолы. У больных, получавших ипрониазид, изучалось содержание меди, пиридоксина и ацетил-бромид-холинэстеразы в сыворотке. На мой взгляд, фармакологическое действие ипрониазида выходит далеко за пре-

делу простой ингибции аминоксидаз, но наши исследования пока еще слишком недостаточны для решения этого вопроса.

Richter. На меня произвел большое впечатление продемонстрированный д-ром Heath и его коллегами фильм об экспериментальных инъекциях, и я хотел бы лишь спросить, что он понимает под «двойным слепым методом», по которому производились эти эксперименты?

Heath. «Двойной слепой метод» означает, что лицо, производящее инъекцию, не знает, что содержит данный шприц. Всем веществам был придан одинаковый внешний вид, и во всех шприцах было по одинаковому количеству какого-нибудь вещества. Так, например, если в качестве контрольных веществ употреблялись амитал-натрий, физиологический раствор, эпинефрин или экстракт сыворотки крови здоровых людей, полученный по методу изоляции тараксеина, то все они были окрашены так, что по внешнему виду их нельзя было отличить от активного вещества (тараксеина), и в шприцы они вводились в одинаковых объемах.

Sherwood. Поздравляя д-ра Heath с его работой, я хотел бы задать ему несколько вопросов. Прибегал ли он к хлорпромазину или резерпину в качестве предохранительного средства для испытуемых добровольцев? Относится ли тараксеин к протеинам? Если, как было указано, это — амин, то какой именно? Можно ли его связать с адреналиновым циклом? Другая группа вопросов относится ко всем исследователям LSD. Полагают ли они, особенно те из них, кто испытывал действие LSD на себе самих, что это есть действительно психотомиметическое средство? Связаны ли здесь галлюцинации с утратой критики или они ближе к галлюцинациям параноидного характера? А может быть, они однотипны с теми, которые характерны для раннего слабоумия? Связаны ли они с опрофренной картиной?

Heath. Мы не пользовались транквилизаторами (хлорпромазин или резерпин) в предохранительных целях, так как были поглощены другими экспериментами первостепенной важности. Но мы фракционировали по методу изоляции тараксеина сыворотку крови больных шизофренией, которым были даны большие дозы торамина. На обезьян с перманентно вживленными электродами этот препарат оказывал такое же действие, как любой другой,

выделенный
которым не
свидетельст
транквилиз
Является
это глобули
но, обуслов
или какой-л
нему, но на
булин с выс
метаболизм
образования
головной мо
изолирован
сеин, то при
разом связа
оно хорошо
больных ши
эпинефрино
Исследов
ные — позво
щие, хотя и
честве случа
сеина обще
Sulkowitch
этого соедин
ных шизофр
определялис
Arter.
средств, ней
ствия на гол
бенностям з
сделать выв
ствием данн
уже из того
яблоками зр
общил, что
глазом зрит
пришлось уд
В ряде
действия тара
мость гемато-
Martens S. Dis

выделенный из сыворотки крови больных шизофренией, которым не были даны никакие транквилизаторы. Все это свидетельствует о том, что торазин (как и все, вероятно, транквилизаторы) не влияет на тараксеин сыворотки.

Является ли тараксеин амином? Мы теперь знаем, что это глобулиновая фракция белков сыворотки. Нам неизвестно, обусловлена ли его активность глобулином как таковым или какой-либо простетической группой, примыкающей к нему, но нам известно, что это белок, точнее говоря, глобулин с высоким молекулярным весом. В его присутствии метаболизм аминов отклоняется от нормы, что приводит к образованию веществ, вызывающих своим действием на головной мозг психотические расстройства¹. Так как при изолировании церулоплазмينا мы обнаруживали тараксеин, то пришли к заключению, что оба они каким-то образом связаны. Если наше предположение правильно, то оно хорошо согласуется с теорией д-ра Hoffer о наличии у больных шизофренией какого-то продукта нарушенного эпинефринового обмена.

Исследования мочи — качественные и количественные — позволили получить интересные и многообещающие, хотя и не окончательные данные. В небольшом количестве случаев мы обнаружили, что после введения тараксеина общее суточное выделение аминов (по методу Sulkowitch и Altschule) гораздо выше, чем до введения этого соединения. Оно было значительно больше у больных шизофренией, чем у здоровых людей. Этим методом определялись как индолы, так и все амины.

Apter. Отнеся LSD к числу психотомиметических средств, нейрофизиологи приступили к изучению его действия на головной мозг. Если, однако, присмотреться к особенностям зрительных галлюцинаций, то едва ли придется сделать вывод, будто эти особенности вызываются воздействием данного средства на головной мозг. Это следует уже из того, что у людей с энуклеированными глазами яблоками зрительных галлюцинаций не бывает. Forger сообщил, что у одного больного с одним энуклеированным глазом зрительные галлюцинации были, но когда у него пришлось удалить и другой глаз, они исчезли.

¹ В ряде работ выдвигается и другая гипотеза о механизме действия тараксеина. Предполагается, что он повышает проницаемость гемато-энцефалического барьера (см., например, Molander B., Martens S. Dis. Nerv. Syst. 1958, 19, 478). (Прим. перев.)

Klüver сообщает, что для некоторых интраокулярных восприятий, не наблюдающихся в норме, характерны особые формы: световые вспышки, рябь, сетевидные и паутинообразные фигуры. Он полагает, что вызываемые мескалином галлюцинации похожи на энтоптические явления типа мерцающего света или последовательных изображений, а также на те, которые наблюдаются, если нажать на глаза. Если это так, то эти галлюцинации ни в какой мере не похожи на психотические. Д-р Straus сказал, что последние подобны зрительным ощущениям, которые порождаются психотогенными средствами, а LSD, конечно, относится к этим средствам.

Klüver не думал, что мескалиновые галлюцинации совершенно отличаются от тех, которые могут быть вызваны, скажем, электрическим раздражением височной или затылочной доли головного мозга и которые в значительной степени зависят от участия сетчатки. Это не измененные восприятия того, что идет от сетчатки к латерально-геникулярной, височной или затылочной доле, а восприятия, которые подверглись изменению еще в самой сетчатке, прежде чем они достигли высших центров.

Denber. Это очень интересное явление, и д-р Apter говорила о нем и раньше. Мы экспериментально установили, что больные с завязанными глазами, в отличие от остальных, по-видимому, галлюцинаций не имели. Это, очевидно, согласуется с тем, что говорите Вы.

Hoffer. Я испытывал эти средства лично на себе и на многих добровольцах. Мы не думаем, чтобы они вызвали органические психозы, так как их эффекты клинически не соответствуют органопсихотической группе. Сознание здесь ясно, нет дезориентации, а после окончания эксперимента не наблюдается амнезии, т. е. нет классических симптомов интоксикационного психоза. Мы думаем поэтому, что хотя эксперимент и не сопровождается появлением клинической картины шизофрении, он вызывает состояние, довольно близкое к ней. К тому же, как всем известно, в понятие шизофрении включается широчайший круг явлений. Я полагаю, что разница между картинами шизофрении у различных больных гораздо больше, чем разница между эффектами LSD и шизофренией вообще. Качество восприятия при LSD — лишь одна сторона дела. Мы нашли, что у многих лиц LSD галлюцинаций не вызывает. Нам представляется, что тревожность, выступающая

в перво-
экспери-
ны, но
сти мы
деперсо-
вают кр
средств

Здес
ный фа
статье Д
нии сво
ливают
нолютин
тому же
(Чикаго
действи

Rin
и на бол
лишь по
1 кг вес
ки, ни н
симптом
гномони
дали LS
здоровев
1 мг на
ними пси
они исче

Den
скалин,
электрос
ет ли зд
действие

Rot
вел над
150 у. Га
ясно ощу
две личн
нормальн
вать сво
ужасное
прошли
ошибся,

в первом опыте, ослабевает после четвертого или третьего эксперимента. Тогда и перцептуальные изменения ничтожны, но тогда именно появляются серьезные сдвиги в области мышления и настроения, а вместе с ними наблюдается деперсонализация. Бывает и так, что испытуемые утрачивают критику и не помнят, что они приняли какое-то средство.

Здесь я хочу обратить внимание на один примечательный факт, имеющий отношение к весьма интересной статье д-ра Cerletti. В прошлом году д-р Heath на основании своих исследований указал, что LSD и мескалин усиливают превращение адреналина в новое вещество — адренюлин. Мы нашли подтверждение этому открытию, и к тому же, насколько мне известно, пришел и д-р Abood (Чикаго). Вот другой путь, по которому, очевидно, идет действие LSD.

Rinkel. Я испытывал действие LSD и на себе самом, и на более ста так называемых здоровых людях и могу лишь подтвердить то, что сказал д-р Hoffer. 0,5—1 μ г на 1 кг веса никогда не вызывали ни изменения ориентировки, ни нарушения сознания, т. е. ни одного из тех главных симптомов, которые Bonhoeffer описывает как психопатогномоничные для экзогенных психозов. В одном случае мы дали LSD женщине, ранее болевшей шизофренией и выздоровевшей после лоботомии. Введение препарата в дозе 1 μ г на 1 кг веса вызвало у нее рецидив болезни с прежними психотическими явлениями, но спустя 4—5 часов все они исчезли.

Denber. То же самое наблюдали Hoch, применив мескалин, и мы с Merlis у больных, выздоровевших после электросудорожной терапии. Но тут возникает вопрос, имеет ли здесь место первичное действие или вторичное воздействие, благодаря образующимся метаболитам.

Rothlin. Я лично принимал LSD пять раз, и сам же вел над собой наблюдения. Дозировка менялась от 60 до 150 μ . Галлюцинаций у меня никогда не было. Особенно ясно ощущалась деперсонализация. Я чувствовал в себе две личности: одна была очень активна, активнее, чем нормальная, другая же не была в состоянии воздействовать своей волей на эмоциональные процессы. Это было ужасное чувство. Когда мне показалось, что эти явления прошли и что все вошло в норму, я вернулся домой. Но я ошибся, и мои домашние встретили меня словами: «Он

опять принял это средство». Самонаблюдение в этих случаях не является надежным методом.

Apter. После приема LSD мне казалось, что я словно парю в небесах. Я все время смеялась. У меня было ощущение общего зуда; все звуки имели тембр саксофона. Замечание д-ра Rothlin относительно необходимости присутствия наблюдателей совершенно справедливо. Д-р Klüver говорил, что после приема мескалина обезьяны терли себе рот и из этого он сначала заключил, что они испытывали зуд. После этого он сам принял мескалин, предварительно попросив наблюдать за его поведением. Оказалось, что он тоже тер себе рот, но сам никакого зуда не ощущал. Интересно все же было бы узнать, отчего происходило это расчесывание. Я полагаю, что эти средства обладают очень интересным периферическим действием, а влияние периферических эффектов на фоне несколько измененной функции центральной нервной системы и создает ту картину, которую мы называем теперь «модельным психозом». Этот психоз, однако, вряд ли может быть сравнен с шизофренией.

Wooley. Мне кажется, что мы слишком много внимания уделяем LSD и мескалину. Имеется ведь немало и других соединений, которые хотя и не вполне воспроизводят эффекты обоих этих средств, но все же вызывают переживания, сходные с симптомами обычных психических заболеваний. Одним из таких соединений является инсулин, относительно которого у меня накопился немалый опыт. Большинство тех явлений, которые здесь связывались с действием LSD, выступает у здоровых людей и после инсулина в первой стадии шока, перед потерей сознания. Это те самые явления, которые, согласно описанию д-ра Heath, вызываются и тараксеином.

Sherwood. Что касается явления зуда, то оно объясняется просто. Возникновение его связано с раздражением промежуточного мозга и области перегородки. Это было показано Hess, а Feldberg и я наблюдали это явление у кошек после DFP и эзерина. Реакция наступала почти немедленно: спустя несколько секунд после инъекции в желудочек животное начинало энергично чесаться, лизать шерсть и умываться, хотя трудно, конечно, доказать, что у животных появлялись именно такого рода ощущения. Здесь ставился и другой вопрос: не объясняются ли фармакологически вызванные явления не непосредственным

действием
ми, которые
него, нуже
нибудь из
блюдения
кулярной
конечно, в
чение 36—
гидролизует
исходит?

Smyth
д-ра Sherwo
этом отнош
тельные, та
симптомы
которые по и
сколько дне

Saund
нохром, изв
в повышенн
катехолами
ствуют ли р
Я спрашива
у больных,
даются лече
показали, ч
и применен
нялось LD-
линовых фр
вие энзимн
при различн

Hoffer
должен ска
не изучали.

Scherw
вопрос. Сред
нии в госуд
инфекционн
мы произвел
(в том числе
случая после
Streifl
но хотел бы

действием указанных средств, а теми обменными сдвигами, которые эти средства вызывают? Чтобы ответить на него, нужен длительный опыт, и я не знаю, вел ли кто-нибудь из испытавших на себе действие LSD свои наблюдения в течение, скажем, недели. После интравентрикулярной инъекции, например, ацетилхолина кошке мы, конечно, видим ряд изменений, которые наблюдаются в течение 36—38 часов, но ведь, как известно, ацетилхолин гидролизует почти мгновенно. Так как же все это происходит?

Smythes. Я хотел бы ответить на последний вопрос д-ра Sherwood. У нас, как и у д-ра Hoffer, немалый опыт в этом отношении. Среди наших наблюдений были и длительные, так как у многих лиц появлялись различные симптомы (тревожность, галлюцинации или психоз), которые по исчезновению возобновлялись потом через несколько дней или недель. Это явление, по-моему, обычное.

Saunders. Я хотел бы спросить тех, кто изучал адренохром, известно ли им что-нибудь относительно его роли в повышенном образовании гликогена и в инактивации катехоламинов. Есть у меня и второй вопрос: не препятствуют ли резерпин и хлорпромазин образованию антител? Я спрашиваю об этом потому, что инфекционные процессы у больных, которым назначались препараты, труднее поддаются лечению. Кроме того, эксперименты на животных показали, что после введения стандартной дозы бактерий и применения одного из указанных средств заметно изменялось LD-50. Это упирается в вопрос образования глобулиновых фракций и их влияния на специфическое действие энзимных систем, активность которых, по-видимому, при различных типах психозов нарушена.

Hoffer. По поводу второго вопроса д-ра Saunders я должен сказать, что сведений у нас нет. Этого вопроса мы не изучали.

Scherwood. Я могу лишь косвенно ответить на Ваш вопрос. Среди больных хроническими формами шизофрении в государственной больнице я редко видел случаи инфекционных заболеваний. Мало того, на наших больных мы произвели около 300 психохирургических операций (в том числе височных лоботомий), но не имели ни одного случая послеоперационной инфекции.

Streifler. Я не в состоянии объяснить этих фактов, но хотел бы сослаться на другие исследования, которые

привели к констатированию аналогичных различий. Kimmel обнаружил, что сыворотка крови женщин, больных шизофренией, отличается от сыворотки крови мужчин по показателям РОЭ, по коагуляционной ленте Вельтмана и по содержанию белков (особенно альбуминов и глобулинов α_1 и α_{II}). Muller, который изучал тест Квика (с гипшуровой кислотой) у 158 больных, нашел, что по реакции на этот тест также имеется разница между мужчинами и женщинами, страдающими шизофренией. Это приводит, конечно, к вопросу о действии гормонов, но тема эта слишком обширна, чтобы обсуждать ее в данный момент.

Denber. Разъяснения д-ра Streifler в высшей степени интересны, ибо у себя в больнице штата Манхаттан, где мы провели широко поставленные испытания действия хлорпромазина, мы также установили подобные различия между мужчинами и женщинами. Женщинам приходилось давать более высокую дозу хлорпромазина, выведение препарата происходило у них быстрее, а побочные явления наблюдались в 2—10 раз чаще, чем у мужчин. Любопытно, что при возрасте свыше 50 лет улучшение у женщин замедлялось, а у мужчин возрастало. Это, несомненно, указывает на действие гормонального фактора.

Hoffer. По этому поводу я хотел бы спросить тех, кто работал с эпинефрином или с другими препаратами, — может быть, группу д-ра Heath — не наблюдали ли и они разницу между мужчинами и женщинами с точки зрения реакций или эффектов.

Heath. Единственная связь, которую мы могли обнаружить между полом и уровнем белковых энзимов, зависит от уровня эстрогенов. Когда повышается последний, повышается и уровень церулоплазмина, и это наблюдается при введении эстрогенов как у мужчин, так и у женщин. Известно также, что уровень церулоплазмина повышается во время беременности, когда повышен уровень эстрогена. Так как этот уровень зависит у женщин от менструального цикла, возможно, что в отдельные моменты соответственно меняется и уровень церулоплазмина, а это может влиять на метаболизм эпинефрина. Относительно различия в уровне тараксеина у мужчин и у женщин данных у нас нет.

Streifler. Это может, по крайней мере, отчасти служить объяснением повышенного ингибирующего действия

сыворотки
сколько
стероид
метаболизм
S a c

кто-либо
крови бо
в 1951 г
мощью
вых людей
которые пр
стью до
психичес
удалось
ми разни
ных отли
выявить
склероза
больным

Что н
вых разл
здесь кое
ществ на
у подвер
ность к
от пола
чительно
гистамин
вполне в
личие св
Гонадэкт
стамину,
тогда ка
руживало
ют особ
поскольк
а) бо
кую толе
б) эта
остроты
лезнь, те
в) у
ных преп

сыворотки крови женщин на поглощение глюкозы, поскольку и Tipton, и Gordan с сотрудниками показали, что стероидные гормоны оказывают ингибирующее влияние на метаболизм глюкозы в веществе головного мозга.

Sackler. Д-р Streifler спросил, не проводил ли кто-либо из нас аналогичных наблюдений над сывороткой крови больных психозами. Мы можем сообщить, что в 1951 г. мы опубликовали данные исследования с помощью ультразвука крови психически больных и здоровых людей. Многие из этих данных согласуются с теми, которые привел здесь д-р Streifler. Они показали (с точностью до 70—80%), что имеется различие между кровью психически больных и психически здоровых. Однако не удалось установить различий между психически больными разных диагностических категорий, а также возрастных отличий. Наш ультразвуковой метод не мог также выявить различия между больными с диагнозом артериосклероза головного мозга с психическими нарушениями и больными шизофренией.

Что касается указания д-ра Streifler по поводу половых различий, то некоторые наши наблюдения могут здесь кое-что разъяснить. Изучая влияние различных веществ на толерантность к гистамину, мы наблюдали, что у подвергнутых тиреопаратиреоидэктомии крыс толерантность к гистамину изменялась по-разному в зависимости от пола животного, а именно у самок она возрастала значительно больше, чем у самцов. Так как толерантность к гистамину у интактных животных не зависит от пола, вполне возможно, что возникающее в этом отношении различие связано с какими-то эндокринными факторами. Гонадэктомия вызывала повышение толерантности к гистамину, но одинаковое как для самцов, так и для самок, тогда как в результате тимэктомии между полами обнаруживалось в этом отношении различие. Эти данные имеют особое значение с точки зрения проблемы шизофрении, поскольку, как мы уже ранее показали:

- а) больные шизофренией обнаруживают очень высокую толерантность к гистамину;
- б) эта толерантность, по-видимому, зависит от степени остроты шизофренного процесса (т. е. чем тяжелее болезнь, тем выше толерантность);
- в) у человека она снижается после введения тиреоидных препаратов;

г) толерантность к гистамину у человека зависит от пола.

Большой интерес представляет и обнаружение элинефриноподобного агента при маниакально-депрессивном психозе. Мы слишком часто отрываем экспериментальные данные от клинических наблюдений. Когда в 1949 г. мы наблюдали у психически больных очень высокую толерантность к гистамину, мы убедились, что чисто клинически она не может быть объяснена при маниакально-депрессивном психозе таким же образом, как при шизофрении. Тогда мы теоретически предположили, что при циркулярном психозе имеется какое-то нарушение равновесия медуллярного механизма с чрезмерным усилением медуллярной функции, в то время как в шизофренном процессе большую роль играют, вероятно, корковые элементы.

В заключение я хотел бы подчеркнуть, что не следует увлекаться поисками какого-то одного единственного механизма. Клинически мы имеем дело с множеством весьма различных явлений, а это свидетельствует о том, что в клинический процесс вовлечено множество разнообразных элементов.

Evarts. Я никогда не занимался изучением обменных процессов с точки зрения половых различий, но несомненно, что эти различия оказывают здесь свое влияние. Это, например, верно, как показал Axelrod, по отношению к метаболизму наркотических средств.

Д-ра Woollеу я хотел бы попросить рассказать несколько подробнее о BAS. В частности, как доказать, что BAS не содержится в центральной нервной системе?

Woollеу. Доказывается это следующим образом. Если ввести животному, например мышь, внутрибрюшинно 1 мг BAS, это не вызовет в поведении его никаких изменений, кроме разве некоторого успокоения, да и то очень небольшого. Если же, высчитав, какая часть этой дозы при равномерном ее распределении поступит в головной мозг, ввести эту дозу в боковой желудочек, поведение животного резко изменится. Из этого эксперимента видно, что при внутрибрюшинном введении BAS проникает в головной мозг в ничтожных количествах, тогда как непосредственная инъекция в него дает выраженные поведенческие симптомы.

De la у. Все мы интересуемся экспериментальными психозами, а психозы, вызванные токсическими вещества-

ми, являю
То же сам
ния. И вс
связи я х
мощью не
типа стим
пдные сос
кер сообщ
больных о
торные р
стративны
стороны,
рая была с
та после п
ния не бы
торая мож
резерпино
производит
ные экстра
очень инте
воспроизве
ми истерии
К сожа
ровать Вам
с истериче
ных фенот
Zubi
ниям по п
неправильн
психиатрии
место злоу
ли статисти
ся с истор
может слу
ного парал
что все бол
дел в сосед
лись у него
наблюдени
о какой-то
раличом. Б
представля
чистого сом

ми, являются, как здесь правильно указывалось, острыми. То же самое относится и к состояниям спутанности сознания. И все же это не шизофренические заболевания. В этой связи я хотел бы обратить Ваше внимание на то, что с помощью некоторых веществ, как, например, фенотиазинов типа стиметила, можно воспроизвести подлинные истероидные состояния. Об этом мы знали и раньше. Д-р Deniker сообщил, что после применения прохлорперазина у больных обнаруживались все признаки истерии: психомоторные расстройства, имеющие театральный «демонстративный» характер, припадки и т. д. С другой стороны, клиническая картина напоминала ту, которая была описана в связи с широкой эпидемией энцефалита после первой мировой войны. Эти психомоторные явления не были похожи на симптоматику паркинсонизма, которая может наблюдаться после лечения фенотиазином и резерпином. Любопытно, конечно, что мы в состоянии воспроизводить острые психозы и вызывать паркинсоноподобные экстрапирамидные синдромы с помощью токсинов, но очень интересен и тот факт, что удается фармакологически воспроизвести психомоторные явления со всеми признаками истерии.

К сожалению, я не имею возможности продемонстрировать Вам фильм, в котором показано поведение больных с истерическими явлениями после применения производных фенотиазина.

Z u b i n. Я хочу посвятить несколько минут замечаниям по поводу выступления проф. Reiss о правильном и неправильном использовании статистического метода в психиатрии. Никто не станет отрицать, что здесь имели место злоупотребления, но когда ставится вопрос, полезная ли статистика в той или иной области, следует ознакомиться с историческими документами. Хорошим примером может служить история открытия этиологии прогрессивного паралича. Около 1854 г. один датский врач заметил, что все больные прогрессивным параличом, которых он видел в соседней государственной больнице, раньше лечились у него от сифилиса. Это наблюдение, подкрепленное наблюдениями других, привело к статистическому выводу о какой-то связи между сифилисом и прогрессивным параличом. Более ранние догадки об этиологии последнего представляли собой всю гамму от чистого психогенеза до чистого соматогенеза. Одни видели в нем последствие чрез-

мерной умственной деятельности, в доказательство чего ссылались на то, что он чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Другие приписывали его самым разнообразным причинам: то частым приливам крови к голове, то мастурбации, то алкоголизму, то половым излишествами, то болезням сердца, то заболеваниям брюшной полости, то геморрою, то неправильным менструациям, то злоупотреблению ртутными препаратами, то высокому мнению больного о своем величии, могуществе и богатстве, находящемуся в таком контрасте с реальной его обстановкой, то ночному воздуху (поскольку большинству больных приходилось работать в ночную смену), то (когда речь шла об актерах) постоянным душевным потрясениям и т. д., и т. д. Это множество самых разнообразных гипотез напоминает то, что происходит и в наше время в области этиологии душевных болезней.

Тщательное статистическое изучение прогрессивного паралича вскоре принесло свои плоды. В 1857 г. Esmarch и Jessen впервые сообщили, что из 9 случаев паралитического слабоумия в восьми было удостоверено наличие в прошлом сифилитической инфекции, а относительно 9-го больного было установлено, что он посещал публичный дом. В 1897 г. на Московском съезде Krafft-Ebbing сообщил, что за 30 лет до этого один из его студентов, по фамилии Hirschel, установил, что около 80% всех его больных с диагнозом прогрессивного паралича болели в прошлом сифилисом. В связи с этим он предложил проверить в этом отношении и остальных больных. Для этого из числа последних было отобрано 9 человек близких к смерти, которым и были привиты выделения из свежих сифилитических язв, но все они оказались иммунными. Это было первое экспериментальное доказательство этиологической связи между сифилисом и прогрессивным параличом. Статистический характер этого доказательства ясно свидетельствует о пользе статистического метода. Правда, лишь Noguchi и Moore обнаружили в головном мозгу больного, умершего от прогрессивного паралича, спирохеты, но без предварительных статистических данных их, быть может, и не стали бы там искать. Статистика не может заметить ни мышления, ни эксперимента, но она может помочь делать выводы из имеющихся данных.

Hirrius. Исходя из своих собственных исследований в сотрудничестве с Kanig и Hartmann, я хотел бы

сделать не
дроме» (sy

1. Мы
различным
кает после
зновым ко
мазия же
ской боков
весьма ред

2. Клини
нивать это
бенно же с
высокой вн
синдроме п
подтвержда

3. В по
мов этого
об истерии
рией». Мы
объяснение
циенты в со
ма, но он в
по-видимом
цессами. В
фенотиазин
ма (сопрово
реакциями)
жение мож
рых случая
цитомоторн
ной кислот

Hoffe
кое время
риала. Ог
о своих впе
мизму, и оп
Здесь су
ные, точки
ней: типоте
воздействия
теза.

В течени
в той или

сделать несколько замечаний об «эксцитомоторном синдроме» (syndrome excitomoteur).

1. Мы наблюдали этот синдром при лечении психозов различными производными фенотиазина; он часто возникает после применения соединений фенотиазина с пиперазиновым кольцом в алифатической боковой цепи. Хлорпромазин же (производное фенотиазина с чистой алифатической боковой цепью), напротив, вызывает этот синдром весьма редко.

2. Клинические наблюдения невольно заставляют сравнивать этот синдром с истероподобными реакциями. Особенно же сближает его с истерическими механизмами факт высокой внушаемости, важную роль которой в данном синдроме подчеркнули Delay и Deniker. Наши наблюдения подтверждают это.

3. В попытке объяснения патогенетических механизмов этого синдрома незначем, по-нашему мнению, думать об истерии или тем, более, считать его «модельной истерией». Мы полагаем, что здесь возможно биохимическое объяснение. Мы наблюдали, например, что некоторые пациенты в состоянии покоя не обнаруживают этого синдрома, но он выступает, когда они находятся в движении. Это, по-видимому, указывает на его связь с обменными процессами. Вполне вероятно, что лечение производными фенотиазина вызывает нарушение фосфатного метаболизма (сопровождающегося интенсивными энергетическими реакциями) в ядрах ствола головного мозга. Это предположение можно подтвердить клинически, так как в некоторых случаях представляется возможным купировать эксцитомоторный синдром при помощи аденозинтрифосфорной кислоты.

H o f f e r. Нет никакой возможности обсудить в короткое время огромное количество заслушанного нами материала. Ограничусь поэтому немногими замечаниями о своих впечатлениях. Вообще говоря, я склонен к оптимизму, и оптимизмом будут проникнуты и мои замечания.

Здесь существуют две, по-видимому, противоположные, точки зрения на происхождение психических болезней: гипотеза о психическом заболевании как результате воздействия окружающей обстановки и химическая гипотеза.

В течение двух последних тысячелетий господствовала в той или иной форме первая гипотеза. Ее обосновал, в ча-

стности, Галилей. Другие развивали ее. Эндогенно-химическая гипотеза делает лишь первые, довольно еще неуверенные, шаги. Всего лишь 50 лет тому назад д-р С.-G. Jung на основе психологических исследований пришел к заключению, что шизофрения может быть вызвана каким-то токсином, который он назвал токсином X. Д-р Osmond, мой коллега и друг, дав прекрасный исторический очерк токсических теорий психоза, поставил вопрос, почему прогресс в этой области был столь медленным. Ответ, по моему, ясен. Наука движется не просто вперед: ее движение ускоряется в геометрической прогрессии. В начальных фазах прогресс идет медленно, и таким он был в нашей науке за последние 50 лет. В течение этого времени биохимические открытия делались, но вскоре предавались забвению. Затем, однако, их темп стал все ускоряться, и в настоящее время становится трудным уследить за ним.

Теперь мы вступили в фазу стремительного развития, доказательством чего может служить настоящий симпозиум и работы его участников, многие из которых являются пионерами в области экспериментально-химической психиатрии.

Часто указывается на то, что LSD вызывает лишь состояние интоксикационной спутанности. Но ведь модель не может во всей точности воспроизвести оригинал: она только иллюстрирует его и помогает изучению некоторых его сторон. Мы, психиатры, особенно отстали в использовании моделей, и не следует удивляться тому, что наши модели еще несовершенны.

Токсический психоз клинически определяется спутанностью, дезориентировкой и расстройством мнестических функций. Этих явлений мы не наблюдали в экспериментах с LSD. Я полагаю, что многие трудности здесь связаны с семантической путаницей. Это ясно из следующего: поскольку состояние, вызываемое LSD, обусловлено введением токсина, его можно назвать токсическим психозом. Но так как клинически оно совершенно не похоже на классический интоксикационный психоз, его нельзя обозначить как токсический. Если токсины, выделенные у больных, страдающих шизофренией, вызовут у здоровых лиц шизофреноподобный психоз, то как же назвать такое состояние: токсической спутанностью или «модельной шизофренией»?

В закл
симпозиум
принимали
эндокрино
специально
Это явл
детельству

СИНО

Ам
Алл
Ами
Бен
Ипр
Ниа
Мар
Мел
Мел
Нор
Про
Про
Про
Фев
Хло
Эпи

В заключение следует подчеркнуть, что настоящий симпозиум был необычным в том отношении, что в нем принимали участие, кроме психиатров, также биохимики, эндокринологи, фармакологи и представители других специальностей.

Это является благоприятным предзнаменованием и свидетельствует о прогрессе нашей науки.

СИНОНИМЫ УПОМЯНУТЫХ В ТЕКСТЕ ПРЕПАРАТОВ

Амфетамин — фенамин
Аллилнорморфин — налорфин
Амитал — барбамил
Бензедрин — фенамин
Ипрониазид — ипразид
Ниацин — никотиновая кислота
Марсилид — ипразид
Мепробамат — мепротан
Метразол — коразол
Норэпинефрин — норадреналин
Прокаин — новокаин
Промазин — пропазин
Прометазин — дипразин
Фенобарбитал — люминал
Хлорпромазин — аминазин
Эпинефрин — адреналин

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

G. Cant

Данная книга представляет собой обзор последних достижений медицины в области биохимических исследований психических болезней, представляющих общечеловеческую трагедию.

Идя по этому пути, ученые уже перешли от экспериментов к практической работе, т. е. к разработке эффективных методов лечения, и в настоящее время находятся на пороге новых открытий. Биохимическое исследование и применение его результатов в медицинской практике, несомненно, будут иметь такое же большое значение для лечения тяжелых психических заболеваний, как и идеи, выдвинутые в свое время Фрейдом. Теперь уже стало совершенно ясно, что большинство этих заболеваний либо имеет химическую природу, либо, по меньшей мере, применение химических веществ в значительной степени влияет на их течение. Настоящая книга раскрывает те удивительные возможности применения давно уже изыскиваемых лекарственных средств, которые могут помочь излечить большую часть психически больных.

Хотя почти все исследователи согласны с тем, что нарушение течения химических процессов в организме тесно связано с возникновением психических расстройств, известных под названием психозов, все еще открытым остается старый вопрос о том, что является первичным: нарушение обмена или психические отклонения. В связи с этим небезынтересно отметить, что Юнг, этот великий знаток глубинной психологии, является в то же время одним из первых современных психиатров, подчеркнувших значение химических факторов; он говорит об «эмоциях, которые вызывают изменения обмена». Другие, не менее авторитетные исследователи хотя и склонны заменить в этом тезисе причину следствием, тем не менее они согласны с Юнгом в том, что эмоциональные сдвиги «сопровождаются химическими процессами». Возможно, однако, как предполагают некоторые авторы этой книги, что одновременно

сущест
ний, ко
крут.

Неа

биохим
и терап
ным и
Osmond
психиче
ненных
мающие
души в
и фарма

След

что био
ным, вс
проблем
ются ре
Ответ п
известно
удовлет

Явля
лер боле
ствием
подобно
тенным?
и друго
стрессор
предрас
мена в м
одноврем
заболеват
в органи
расщепле

Быстр
возможн
в некото
но быть
но данны
взгляд от
ге, приве
кое слож
жество п

Постанов
и послед-
ующее

т экперд-
ке эффе-
находятся
тедование
практике.
чение для
и идею.
же стали
ний либу
ере, при-
степени
ывает те
же изы-
т помочь

что на-
ме тесно
в. изве-
остает
нару-
с этим
знаток
ним из
ачение
оторые
втори-
том те-
члены с
таются
редко-
моя.

Быстро накапливаемые в настоящее время сведения, возможно, довольно скоро позволят прийти к выводу, что в некоторых из этих вопросов слово «нарушение» должно быть заменено словом «нарушения». Собранные воедино данные, из которых многие могут носить на первый взгляд отрицательный характер, должны, в конечном итоге, привести к положительным результатам, поскольку такое сложное явление, как психоз, возможно, имеет множество причин. Все эти сомнения и дилеммы создают для

исследователей в области биохимии психических заболеваний целый ряд трудностей и бросают им вызов. Настоящая книга показывает, каким образом ученые отвечают на этот вызов. Выражением смелости, силы и инициативы, с которыми исследователи штурмуют психические болезни, является также самый факт несходства приведенных выше точек зрения. Вряд ли здесь найдется хотя бы одно положение, в котором не было бы уязвимых мест (этого нельзя сказать про тщательно собранный фактический материал). По поводу любого положения из предлагаемых гипотез можно выдвинуть то или иное возражение.

Однако на тех ранних этапах, на которых находится сейчас это многостороннее исследование, такое отсутствие единодушия совсем не свидетельствует о слабости, а, напротив, является источником силы. Это находит свое выражение в том, что анализируются и рассматриваются любые идеи и факты, в каком бы противоречии они ни находились с теми данными, которые уже получили широкое распространение. Выше приводятся самые разнообразные точки зрения, начиная от мнений сторонников «чистой» химии, специалистов в области биохимии, биофизики, фармакологии, психиатрии и кончая высказываниями психоаналитиков.

Любой человек, в семье которого был тяжелый психически больной, знает как это мучительно не только для самого больного, но и для окружающих. Среди психиатров считается сейчас избитой истиной то, что «один шизофреник делает больными всех членов семьи». Проведенные недавно кампании с целью привлечения внимания широкой общественности (а не только узко профессиональных кругов) к вопросам психического здоровья и психических заболеваний позволили выявить следующие цифры: в США в психиатрических больницах постоянно содержится около 700 000 больных, причем примерно половина их больна шизофренией, а остальные страдают не менее тяжелыми психическими расстройствами (как правило, психозами). Отсюда следует, что по меньшей мере 3 000 000 американцев в какой-то период жизни страдали психическими заболеваниями. Для шизофрении, взятой в качестве болезни, типичной для психоза, этот показатель лишь в некоторой мере зависит от культуры; это поистине общечеловеческая болезнь. Процент болеющих шизофренией примерно одинаков в различных странах и континен-

тах. Различия в количестве стран зависят от психиатрических причин.

Только в области бровольных клеймо, кончинах, в особом бессознательного больного с болезнями социально психически ницы, родств в отдаленных списка жизни зумным ступение перед в огромные женные обязанности даже вспомнить

Сейчас только измических заболеваний трудно трудокутывала. этой книги психически распространены и остальные следствием функциональных большинства нительно пчество непрактере биских заболеваний, чтобыно, по-видимому. Естественное заболевание

тах. Различия в соотношении выявленных случаев и в количестве стационарированных больных внутри отдельных стран зависят скорее от числа психиатров и количества психиатрических больниц, чем от каких-либо иных причин.

Только в последние годы благодаря усилиям работников в области психического здоровья, поддерживаемых добровольными обществами и печатью, начало исчезать то клеймо, которое ранее лежало на психических заболеваниях, в особенности на Западе. Чувство стыда и, вероятно, бессознательное чувство вины заставляло родственников больного скрывать его состояние. Иногда несчастные больные содержались взаперти на чердаках. О многих психически больных, попавших в государственные больницы, родственники сообщали как об умерших где-нибудь в отдаленной местности и больные «вычеркивались» из списка живых. Общество в целом, страдая тем же неразумным страхом и стыдом, увеличивало свое преступление перед психически больными, загоняя их, как скот, в огромные, напоминающие тюрьмы постройки, расположенные обычно в глухих сельских районах, для того чтобы даже случайные путники не смогли увидеть их и вспомнить об этой гноящейся ране на теле общества.

Сейчас это средневековое отношение к больным значительно изменилось, но до тех пор, пока сущность психических заболеваний остается столь загадочной, чрезвычайно трудно рассеять ту атмосферу страха, которая их окутывала. Однако уже на глазах большинства читателей этой книги было установлено, что два из наиболее тяжелых психических заболеваний, которые, когда-то были крайне распространены и считались столь же таинственными, как и остальные психозы, являются на самом деле прямым следствием сравнительно простых биохимических или инфекционных процессов. Оказалось также, что в огромном большинстве случаев эти заболевания можно лечить сравнительно простыми химическими средствами. Хотя количество непрерывно накапливаемых наукой сведений о характере биохимических нарушений при других психических заболеваниях остается все еще недостаточным для того, чтобы лишить их покров таинственности и страха, но, по-видимому, мы в конце концов добьемся этого.

Естественно, что биохимический подход к психическим заболеваниям должен возбудить интерес у лиц, которым

непосредственно пришлось сталкиваться с тяжелыми психически больными.

Сложные, дорогостоящие и трудные биохимические исследования психических нарушений полностью окупались бы даже в том случае, если бы они ограничились только теми заболеваниями, которые требуют стационарного лечения. Однако в действительности число жертв психических расстройств значительно больше и, возможно, в 10 раз превышает количество стационаризованных больных. Такие менее тяжелые больные остаются среди населения и нередко отрицательно влияют на окружающих. Это лица, страдающие шизоидными состояниями, диапазон которых, по-видимому, весьма широк — от легких до явно патологических случаев. Сюда следует включить также так называемую психоневротическую шизофрению.

Биохимия не только способствует выяснению причин «явной» шизофрении, но и может быть использована для оказания помощи больным, страдающим сходными расстройствами (например, шизоидными состояниями).

Интересно, что еще в древности высказывались взгляды, предвосхищающие современные биохимические концепции психозов. Вавилоняне и ассирийцы верили, что важнейшим органом, обеспечивающим физическое и психическое благополучие, является печень. Характерно, что гепатоскопия (примитивное сочетание диагноза и прогноза) контролировалась жрецами. Греками было создано учение о том, что мозг является центром психической жизни. В психиатрии до настоящего времени сохранилось название меланхолия («черная желчь») — один из терминов, употреблявшихся греками для обозначения четырех «гуморов» (кровь, слизь, черная желчь и желтая желчь).

Гиппократ, говоря об эпилепсии, придавал, по-видимому, большое значение пятому «гумору» — «эфиру», или «воздушному элементу». Школа Гиппократа обычно недооценивала роль нервов, считая, что двигательные и чувствительные функции зависят от сосудистой системы. Большинство греко-римских врачей признавало только две психические болезни: меланхолию и манию. Некоторые из них прописывали для лечения этих заболеваний лекарственные средства — черную черемицу против меланхолии и белую черемицу против мании. В храмах, которые служили местом убежища, а также врачевания, психически больных усыпляли «храмовым сном» и лечили, создавая

им особо благо
«лечение окружа
Однако, ест
можно изгоняло
Бесчеловеч

длинную пред
Asclepiades (1
чтобы психиче
темницах. Мра
не только для
лезней. Отдель
«демонов». Воз
а спокойных о
смотра до тех
степени, чем и
плодному фило
ды терапии с
применению с
воду, что явля

Как указы
щих» средств
Сам Раш, исх
как следствие
для успокаива

Хотя связ
(прогрессивны
надлежащие
стер не предл
болезней. К

значительно
попыток обн
ческие нару
ления того, ч
леваниями, и
вклад в опред

Неврологи
с древних вр
ляется им и
мами, вызы
мозга.

В 1890 г.
цепции психо
«бутонов» (ре

им особо благоприятные условия, что может быть названо «лечение окружающей средой» (milieu therapy).

Однако, если больной не излечивался, то он бесцеремонно изгонялся из храма и считался проклятым.

Бесчеловечное отношение к психически больным имеет длинную предысторию. Это видно из того факта, что Asclepiades (110 г. до н.э.) считал нужным требовать, чтобы психически больных не содержали закованными в темницах. Мрачные годы средневековья были мрачными не только для еретиков, но и для жертв психических болезней. Отдельные счастливицы переживали изгнание своих «демонов». Возбужденных больных заключали в тюрьмы, а спокойных оставляли на свободе, и они бродили без присмотра до тех пор, пока не погибали. Врачи в не меньшей степени, чем их верующие современники, предавались бесплодному философствованию. До эпохи Возрождения методы терапии сводились к кровопусканию, прижиганиям и применению слабительных. Больных погружали в ледяную воду, что являлось грубым «шоковым» способом лечения.

Как указывает Rush, одним из первых «успокаивающих» средств для маниакальных больных являлись палки. Сам Раш, исходя из существовавших взглядов на психоз как следствие анемии мозга, рекомендовал использовать для успокаивания центрифугу.

Хотя связь между половыми излишествами и безумием (прогрессивный паралич) была замечена еще в 1600 г., надлежащие выводы не были сделаны до тех пор, пока Пастер не предложил свою микробную теорию инфекционных болезней. К этому времени неврологи почувствовали себя значительно увереннее. Хотя они вскоре и отказались от попыток обнаружить в нервной системе такие анатомические нарушения, которые объясняли бы причины появления того, что мы теперь называем психическими заболеваниями, исследования неврологов внесли все же ценный вклад в определение границ этих состояний.

Неврологи смогли показать, что эпилепсия, которую с древних времен смешивали с безумием, отнюдь не является им и что припадки эпилепсии являются симптомами, вызываемыми различного рода поражениями мозга.

В 1890 г. Lewin заложил основы биохимической концепции психоза. Он заметил, что употребление кактусовых «бутонов» (peyoti), содержащих мескалин, вызывает у лю-

дей выраженные психические расстройства без нарушения сознания.

Однако ни биохимия (этот термин существует с 1902 г.), ни психофармакология не достигли еще в те тоды такой степени научного совершенства, чтобы можно было развивать исследования в этом направлении. Психиатрия же основное внимание уделяла теории Фрейда, согласно которой психические заболевания или по крайней мере те из них, которые он исследовал, носят «функциональный» характер и причины их коренятся в индивидуальном опыте заболевших.

В связи с огромным интересом, вызванным этой теорией, и ее практическим использованием при помощи психоанализа в течение нескольких десятилетий биохимические методы исследования почти не разрабатывались.

Обычно не принимают во внимание того обстоятельства, что сам Фрейд ограничивал возможности применения своих теорий (этот факт его фанатические последователи предпочитали игнорировать). Фрейд считал, что метод психоанализа гораздо эффективнее при неврозах, чем при психозах, и полагал, что для большинства психозов требуются другие методы. Фрейд писал: «За каждым психоаналитиком стоит человек со шприцем». По его мнению, в лабораториях должны быть созданы особые методы лечения психических заболеваний, в особенности психозов, в то время как психоанализ займет свое место скорее как теория подсознательного, чем как средство лечения. Знаменательно то обстоятельство, что исследователи-психиатры, обучавшиеся психоанализу, начинают сейчас обращаться к «шприцу». Заметной вехой явился 1913 г., когда Noguchi и Moore сообщили о том, что ими выделена чистая культура *Treponema pallidum* из мозга умерших от прогрессивного паралича; этими учеными было доказано, что возбудитель сифилиса вызывает тяжелое психическое заболевание, поражающее огромное число людей. Хотя до появления пенициллина не было найдено вполне эффективного метода лечения, но идея была уже достаточно ясной: психоз может быть обусловлен биохимическими изменениями, вызываемыми в данном случае инфекционным агентом. Однако указанная мысль вначале не получила должного развития.

Второй, еще более отчетливой вехой было следующее открытие. Spies в 1930 г. показал, что пеллагра является

результатом атим
как у алкоголиков
получающих в
Используя данные
пеллагры, примене
рых особо важное
лоте. К концу 30
пеллагры можно п
щего богатого вита
стало известно, ос
Пеллагра ежег
разнообразные со
тысячи таких боли
ницы. В настоящее
и встречаются лиш
щих в тяжелых м
ваемый пеллагрой.
К 1940 г. было
ческого лечения п
вания комы или ш
как камфара, инсу
Каждый новый ме
дежд на то, что, н
психически больн
становилось ясно,
дено. Все эти мет
болезненной симп
при некоторых со
кой результат им
шиеся способы т
рактар, и даже в н
что лежит в осно
Представляется
отбор больных для
лечения, и поэтом
ются¹. С точки зр
не были достаточн
вают свет на воз
ские и др.).
¹ Автор несколько
пользования в психи
ваемой шоковой тера
перев.)
27 Биохимия пс

результатом алиментарной недостаточности и возникает как у алкоголиков из северных областей, так и у южан, получающих в зимнее время неполноценное питание. Используя данные других исследователей, он излечивал пеллагру, применяя витамины комплекса В, среди которых особо важное место принадлежало никотиновой кислоте. К концу 30-х годов было твердо установлено, что пеллагру можно предотвратить при помощи соответствующего богатого витаминами питания (в котором, как сейчас стало известно, особую роль играет также триптофан).

Пеллагра ежегодно вызывала у 400 000 американцев разнообразные соматические и психические нарушения, тысячи таких больных попадали в психиатрические больницы. В настоящее время случаи заболевания крайне редки и встречаются лишь среди плохо питающихся людей, живущих в тяжелых материальных условиях, а психоз, вызываемый пеллагрой, фактически изгнан из пределов США.

К 1940 г. было разработано несколько методов соматического лечения психических заболеваний — путем вызывания комы или шока с помощью столь различных средств, как камфара, инсулин, метразол, CO_2 и электрический ток. Каждый новый метод терапии вызывал прилив новых надежд на то, что, наконец, найдено средство для исцеления психически больных. Но каждый раз через несколько лет становилось ясно, что такого рода средство все еще не найдено. Все эти методы лечения вызывали лишь ослабление болезненной симптоматики, хотя необходимо признать, что при некоторых состояниях депрессии и спутанности и такой результат имеет очень большое значение. Применявшиеся способы терапии носили чисто эмпирический характер, и даже в настоящее время по существу неизвестно, что лежит в основе наблюдавшегося лечебного эффекта.

Представляется крайне затруднительным правильный отбор больных для использования вышеуказанных методов лечения, и поэтому последние годы они почти не применяются¹. С точки зрения данного исследования эти методы не были достаточно полно изучены. Поэтому они не проливают свет на возможные причины психозов (биохимические и др.).

¹ Автор несколько недооценивает эффективность и степень использования в психиатрической практике разных стран так называемой шоковой терапии, в особенности инсулинотерапии. (Прим. перев.)

Пионеры современных химических теорий психоза показали, что в течение обменных процессов при шизофрении имеют место отклонения от нормы, но полученные результаты были противоречивы, непостоянны и другие исследователи не могли их повторить.

С другой стороны, оставалось неясным, следует ли рассматривать обнаруженные отклонения как причину заболевания или же они являются его следствием. Помощь пришла неожиданно.

В 1943 г. швейцарский химик Hofmann, случайно проглотив во время эксперимента химическое вещество, отметил, что вслед за этим у него наступило состояние спутанности. Установив, что этим веществом является диэтиламид декстра-лизергиновой кислоты, Hofmann принял небольшую дозу препарата. Как он вспоминал потом, его как будто «ударила молния». Ему пришлось уйти из лаборатории, но короткий путь домой, который он проделал на велосипеде, насчитывал, казалось, тысячу миль. «Я чувствовал, что плыву где-то вне своего тела. Поэтому я решил, что умер». Все эти явления продолжались 12 часов. Благодаря этому случаю психиатрия получила в свое распоряжение очень ценный препарат LSD-25, или просто LSD.

Большой вклад в изучение LSD внес Solomon. Именно он был вдохновителем исследований, проводившихся им в США в 1949 г. совместно с Rinkel. Тщательно выполненные эксперименты Rinkel показали, что LSD, введенный в самых минимальных дозах через рот психически здоровым людям, вызывает ряд симптомов, весьма сходных с некоторыми симптомами, наблюдаемыми при шизофрении. Поскольку LSD имитирует явления, наблюдаемые при психозе, этот препарат был назван «психотомиметическим» (употребляемый некоторыми термин «галлюциноген» считается менее удачным, так как галлюцинации не самые существенные симптомы, вызываемые LSD). Rinkel указал, что распределение диэтиламида лизергиновой кислоты в организме следует изучать при помощи меченого LSD. Hodge и его сотрудники из Рочестерского университета провели такого рода исследование. Они обнаружили, что LSD накапливается не в мозгу, где его действие, казалось бы, является наиболее демонстративным, а в пищеварительном тракте, печени и почках.

Эти парадоксы: вызыва-
тельно вслед
ствами препара-
ткань, или же
веществ. возни-
ния? От харак-
новка другого
Оправдана ли
мозгази печен
Изучение L
мя многие уче
вало возрожде
ствам мескали
красочно описа
(The Doors of
Теперь стал
действием обла
чая встречающ
ких веков упо
достижения п
Вскоре после т
над свойствами
(5-гидрокситри
вещество, обра
также оказыва
процессы. Но,
на то, что знач
тер его действ
Thuillier указ
серотонина мо
вил. два как б
усиливает влия
ко дальнейшие
зające действи
нительно больш
вещества такж
му, как это ч
щиеся просты
ным закономер
ровки.
Однако так
для пессимизм
27*

Эти парадоксальные наблюдения порождают законный вопрос: вызываются ли симптомы, наблюдаемые непосредственно вслед за приемом LSD, теми ничтожными количествами препарата, которые все же попадают в мозговую ткань, или же действие LSD опосредованно и зависит от веществ, возникающих в других органах после его введения? От характера ответа на этот вопрос зависит постановка другого вопроса, который сформулировал Osmond. Оправдана ли древняя (вавилонская) идея о тесной взаимосвязи печени с психическими процессами?

Изучение LSD (которым занимаются в настоящее время многие ученые в США и других странах) стимулировало возрождение интереса к психотомиметическим свойствам мескалина, которые предсказал Lewin и позднее красочно описал А. Huxley в своих «Вратах восприятия» (*The Doors of Perception*).

Теперь стало также известно, что психотомиметическим действием обладают и некоторые другие вещества (включая встречающиеся в природе), которые в течение нескольких веков употребляются примитивными расами с целью достижения патологического психического состояния. Вскоре после того как в США начинались исследования над свойствами LSD, было обнаружено, что серотонин (5-гидрокситриптамиин), гуморальное или гормоноподобное вещество, образующееся в организме естественным путем, также оказывает интенсивное воздействие на мозговые процессы. Но, как справедливо отмечает Evarts, несмотря на то, что значение серотонина несомненно, самый характер его действия не получил еще должного объяснения. Thuillier указывает, что как недостаток, так и избыток серотонина могут явиться причинами психоза. Он установил два как будто бы простых соотношения: мескалин усиливает влияние серотонина, а LSD тормозит его. Однако дальнейшие исследования *in vitro* показали, что тормозящее действие LSD проявляется при введении его в сравнительно больших дозах, а минимальные количества этого вещества также стимулируют эффект серотонина. Поэтому, как это часто бывает в психофармакологии, кажущиеся простые соотношения должны уступить место сложным закономерностям, которые требуют еще расшифровки.

Однако такого рода факты не могут являться причиной для пессимизма. Находчивость и изобретательность, позво-

лившие ученым XX века расщепить «элементарную частицу» — атом на целый ряд электрических составляющих, приведут, конечно, в свое время также и к объяснению тех сложных и тонких биохимических процессов, которые лежат в основе функционирования клеток в центральной нервной системе. Эти данные должны пролить свет на особенности деятельности мозга в целом как в норме, так и в патологии, что в свою очередь позволит воздействовать на указанные процессы, лечить психические заболевания и, наконец, предупреждать многие из них.

Нижеследующие разделы, число которых соответствует количеству частей этой книги, представляют собой изложенное в общедоступной форме описание некоторых важнейших работ, представленных на симпозиуме по химическим теориям психоза в конце 1957 г. в Цюрихе (Швейцария).

Часть 1. В своем обзоре, на который я уже ссылался, Osmond говорит об очень острых противоречиях между психологической и биологической школами и о попытках сгладить их. Всех исследователей, которые убеждены, что психозы вызываются токсическими веществами, можно подразделить на две группы: на сторонников той точки зрения, что такого рода токсины проникают в организм извне (экзогенно), и на группу ученых, считающих, что они образуются в самом организме (эндогенно). Интересно, что один из самых ранних и вместе с тем очень важных экспериментов, показавших, что в крови больных шизофренией существует нечто патологическое (независимо от того, откуда возникает это «нечто»), состоял в применении неидентифицированного вещества для торможения клеточного деления в ростках обыкновенного люпина. Osmond отмечает тот удивительный факт, что в первой половине нашего века было проведено крайне мало строго научных исследований, имевших целью изучить токсический фактор при шизофрении.

Действительно значительно больше появлялось работ психологической школы, в которых осуждались цели и достижения представителей биологического направления, причем оспаривалась какая бы то ни было ценность биологических исследований, уровень которых был еще довольно низок. Rinkel спас для науки LSD, и этот препарат не остался каким-то лабораторным курьезом. Rinkel расширил масштабы изучения действия LSD, включая влияние

препарата
руководим
в обмене
надпочечн
Hoffer нуж
ты перспек
считает Os
выделили
вещество
напоминаю

Baruk у
ны, оказыв
а с другой
между сост
определенн
вать возмож
выделяются
видно из т
вызывает у
которая см
наблюдающ
френии.

Часть
ские исслед
вить, что
наблюдения
препаратов
животных
ствия неред
отмечает, ч
(психотомин
желез жаб)
кает реакци
В то же вре
становятся
препараты
ным раздра
вым раздра
другие псих
ческому кла
триптами
Evarts допу
самое близк

препарата на интерперсональные отношения. Коллектив, руководимый Hoffer, особое внимание уделит нарушениям в обмене основного гормона, выделяемого мозговым слоем надпочечников (адреналина или эпинефрина). Данные Hoffer нуждаются в проверке, но Osmond считает эти работы перспективными. Также заслуживающими внимания считает Osmond исследования Heath и соавторов, которые выделили из крови больных шизофренией тараксеин. Это вещество временно вызывает у здоровых людей явления, напоминающие симптомы шизофрении.

Baruk указывает, что половые гормоны, с одной стороны, оказывают непосредственное влияние на поведение, а с другой — изменяют сосудистый тонус. Таким образом, между состоянием сосудов и эмоциями можно установить определенные взаимоотношения. Нельзя также не учитывать возможное значение тех ядовитых веществ, которые выделяются микроорганизмами в толстом кишечнике. Это видно из того факта, что вытяжка из указанных веществ вызывает у здоровых людей патологическую сонливость, которая сменяется состояниями, сходными с явлениями, наблюдающимися при кататонической форме шизофрении.

Часть 2. Химические, клинические и физиологические исследования. Несмотря на невозможность установить, что именно происходит в «разуме» животного. наблюдения за воздействием «психотомиметических» препаратов на поведение обычных лабораторных животных представляют известную ценность. Эти воздействия нередко имеют парадоксальный характер. Evarts отмечает, что если большие дозы LSD или буфотенина (психотомиметическое средство, выделенное из кожных желез жабы) вводить спокойным кошкам, то у них возникает реакция ярости в ответ на внешние воздействия. В то же время беспокойные обезьяны при назначении LSD становятся ручными и вялыми. И у кошек, и у обезьян эти препараты заметно изменяют восприимчивость к зрительным раздражениям, тогда как чувствительность к звуковым раздражениям не изменяется. Буфотенин и некоторые другие психотомиметические средства относятся к химическому классу индолов, и, таким образом, они близки к триптамину и 5-гидрокситриптамину (серотонину). Evarts допускает, что указанная группа соединений имеет самое близкое отношение к биохимии психоза.

При введении LSD лишь незначительное количество препарата попадает в мозг. Cerletti пишет, что даже эти следы исчезают через 1—2 часа. В то же время действие введенного LSD сохраняется значительно более продолжительное время. В связи с этим он предполагает, что роль LSD сводится главным образом к приведению в действие психотической реакции, течение которой в дальнейшем уже не зависит от присутствия LSD или продуктов его обмена в мозговой ткани. Cerletti приводит также результаты экспериментальных исследований, проводившихся *in vitro* и на животных. Цель этих экспериментов заключалась в изучении влияния LSD на передачу импульсов в синапсах (в образованиях, с помощью которых одна нервная клетка соединяется с другой). Им предложена гипотеза, объясняющая полученные интересные данные.

Rinkel описывает те выраженные, но преходящие изменения в характере психических функций, которые наступают при введении LSD. Для этого оказывается достаточным чрезвычайно малое количество препарата, значительно меньшее дозы других средств, влияющих на эмоциональную сферу (обычная доза LSD для человека соответствует приблизительно одной семисотмиллионной его веса). В ходе этих систематических исследований реакции здоровых людей на LSD сравнивались с реакцией психически больных (в частности, исследовалась одна больная до и после операции лоботомии).

Rinkel подчеркивает, что LSD не вызывает шизофрении, но ведет к «психическим изменениям психотической интенсивности».

Hofmann описывает ход углубленного исследования химических свойств лизергиновой кислоты (обычного компонента суммы естественных алкалоидов, получаемых из спорыньи — грибка, паразитирующего на ржи, обладающего ядовитым действием, но используемого в медицине), а также близких соединений типа LSD. С целью выяснения воздействия LSD на психику изучались различные варианты пространственной связи атомов внутри молекулы этого вещества. Из четырех возможных изомеров LSD только один изомер, соответствующий природной лизергиновой кислоте, оказывает такого рода воздействие, и этим подтверждается тот факт, что организм человека обладает чрезвычайно тонкими приспособлениями для различения

химических
друг от дру
Thuillier
сравнительн
влияющих
пипитрила
Степень во
вводимых т
психотропн
серотонина
дозах явля
а в больши
концов буд
френии и д
жество нар

Как ука
природе за
менять но
что у здоро
ществуют
физиологи
белки. Бол
ческой инт
теинами.

Denber
ем мескал
рассматри
ком случа
peris. Ука
должны и
логически
же услов
различия
С другой
хозами р
лина. De
отличие
нически

Hoffe
предполо
ным) фа
является
дуктов о

химических веществ, лишь незначительно отличающихся друг от друга.

Thuillier разработал остроумный метод определения сравнительной интенсивности воздействия препаратов, влияющих на настроение. Инъекции IDPN (иминодипропионитрила) заставляют белых мышей бегать по кругу. Степень воздействия на поведение этих мышей других вводимых препаратов служит, по автору, показателем их психотропного эффекта. Изучая взаимовлияние LSD и серотонина, Thuillier установил, что *in vitro* LSD в малых дозах является стимулятором действия серотонина, а в больших — его антагонистом. Он полагает, что в конце концов будет доказано, что в основе разных форм шизофрении и других психозов лежит не какое то одно, а множество нарушений обмена.

Как указывает Block, «Мы должны быть благодарны природе за то, что она дает нам вещества, способные изменять нормальное психическое состояние». Block пишет, что у здоровых животных (в том числе и у человека) существуют тормозящие факторы, которые предотвращают физиологически нежелательное включение аминокислот в белки. Больные шизофренией могут быть жертвами хронической интоксикации такими соединениями — аминокпротеинами.

Denber отмечает, что состояния, вызываемые введением мескалина, разнообразны и неожиданны; они не могут рассматриваться ни как неврозы, ни как психозы, во всяком случае, в общепринятом смысле. Это состояние *sui generis*. Указанные экспериментально вызванные состояния должны изучаться в культурных, физиологических и психологических аспектах; на результаты изучения влияют также условия окружающей среды. Этим и объясняются различия в данных, получаемых отдельными авторами. С другой стороны, больные острыми и хроническими психозами различным образом реагируют на введение мескалина. Denber задается вопросом: не указывает ли это на отличие в течении обменных процессов при остро и хронически протекающих психозах?

Hoffer, подводя итог ряду исследований, высказывает предположение, что важным (а возможно, и единственным) фактором, обуславливающим возникновение психоза, является нарушение адреналинового цикла. Один из продуктов окисления адреналина — адренохром — обладает пси-

хотомиметическим действием. Исследования, проводимые с другим продуктом обмена адреналина — адренолютином, позволяют думать, что он имеет отношение к шизофрении.

Hoffer сопоставляет все эти факты с целью связать воедино следующие данные, полученные различными исследовательскими группами: 1) адреналин, как указывают Leach и Heath, окисляется в новое вещество значительно быстрее в присутствии сыворотки крови больных шизофренией; 2) эти авторы предполагают, что ускорение окисления адреналина — результат повышения активности церулоплазмينا — фермента, содержащего медь; 3) «новое вещество», говорят Hoffer и Kenyon, — это адренолютин.

Twarog сообщает о результатах изучения влияния серотонина на кровеносные сосуды, непроизвольную гладкую мускулатуру и на мозг. Она подчеркивает, что между серотонином и известными психотомиметическими веществами (в особенности буфотенином) имеется значительное сходство. Хотя характер распределения серотонина в мозгу только еще изучается, все же установлено, что он обнаруживается главным образом в наиболее эволюционно старых подкорковых областях и то лишь в сером веществе.

Woolley в 1952 г. начал работать над антиметаболитами серотонина. Некоторые такие соединения вызывают нарушения, близкие к тем, которые наблюдаются при ряде психических заболеваний. Кроме того, установлен следующий парадоксальный факт: некоторые антисеротонины обладают также определенным серотониноподобным действием, в то время как сам серотонин в больших дозах может действовать как антисеротонин. Woolley описывает разрабатываемые в настоящее время в Рокфеллеровском институте очень интересные способы выявления истинной роли серотонина при шизофрении.

Brodie напоминает о постулате Hess, согласно которому в подкорковых областях имеются две антагонистические системы: 1) трофотропная, способствующая релаксации и сну, и 2) эрготропная, стимулирующая деятельность и состояние бодрствования. Brodie предполагает, что серотонин является химическим медиатором трофотропной системы, а норэпинефрин играет ту же роль для эрготропной системы. Оба эти вещества обнаруживаются в мозгу наряду с моноаминоксидазой, которая является их ингибитором.

Ипрониазид —
1952 г. как от
затем завосвал
энергии», — п
вает повышени
серотонии и н
торможение де
ление влияния
результатам. Э
ких отличающ
как резерпин,
му, и хлорпро
стему, обладак

Heath сообщ
все еще не иде
выделено из кр
в крови здоров
его трудно вы
действия вызв
ксеин 3 больн
4 здоровым
Исследование
ни сам исследо
ния экспериме
для контроля в
вещества. У во
блюдались ши
развивались л
характер псих
нием тараксе
явлений, набл

McDonald
щений о том, з
медьсодержащ
новить диагно
метод устарел
уровня в кро
рой повышает
ные данные п
других заболе
следует, заме
рулоплазмине
целей.

Ипрониазид — препарат, от которого отказались еще в 1952 г. как от антитуберкулезного средства, но который затем завоевал известность как «возбудитель психической энергии», — подавляет действие этого ингибитора и вызывает повышение концентрации обоих веществ. Поскольку серотонин и норэпинефрин являются антагонистами, то торможение действия одного из этих соединений или усиление влияния другого должно приводить к аналогичным результатам. Эту идею подтверждает тот факт, что два таких отличающихся в химическом отношении атарактика, как резерпин, который стимулирует трофотропную систему, и хлорпромазин, который блокирует эрготропную систему, обладают сходным действием.

Heath сообщает о работе его группы над тараксеином, все еще не идентифицированным веществом, которое было выделено из крови больных шизофренией и не обнаружено в крови здоровых людей. Тараксеин неустойчив, поэтому его трудно выделить из сыворотки крови. Изучение его действия вызвало большой интерес. Heath вводил тараксеин 3 больным шизофренией в состоянии ремиссии, 4 здоровым людям и 15 заключенным-добровольцам. Исследование проводилось двойным слепым методом, когда ни сам исследователь, ни исследуемый не знают до окончания эксперимента, какое вещество вводится; при этом для контроля вводились также различные индифферентные вещества. У всех исследуемых, получивших тараксеин, наблюдались шизофреноподобные симптомы; эти явления не развивались при назначении плацебо. Heath, обсуждая характер психотических симптомов, вызываемых введением тараксеина, подчеркивает, что они отличаются от явлений, наблюдаемых после приема LSD.

McDonald выражает сомнение в справедливости сообщений о том, что простым исследованием крови с помощью медьсодержащего фермента церулоплазмينا можно установить диагноз шизофрении. Он указывает, что данный метод устарел и его результаты зависят в основном от уровня в крови аскорбиновой кислоты, содержание которой повышается при улучшении питания больных. Сходные данные получаются не только при психозах, но и при других заболеваниях и даже при беременности. Отсюда следует, замечает McDonald, что изучение содержания церулоплазмينا не может служить для диагностических целей.

Winter и Flataker анализировали поведение обученных крыс после введения им в брюшную полость плазмы крови человека. Плазма здоровых людей не изменяла поведения животных, но после введения плазмы крови психически больных наступали отчетливые расстройства в их поведении. Чем тяжелее было состояние больных, тем заметнее изменялось поведение животных. Авторы высказывают предположение, что веществом, вызывающим такого рода нарушения, может быть тараксеин.

Bulle обращает внимание на «гуморальные» аспекты психоза. Из спинномозговой жидкости больных маниакально-депрессивным психозом, находившихся в состоянии маниакального возбуждения, его сотрудниками были выделены небольшие количества вещества, сходного с адреналином. В большем количестве это вещество было выделено из спинномозговой сыворотки больных в депрессивной фазе. Из спинномозговой жидкости больных шизофренией Bulle получал вещество, не отличимое от серотонина (у здоровых людей он не обнаружил этого вещества). Bulle предполагает, что некоторые синапсы в мозгу могут быть избирательно восприимчивы к серотонину, что может являться причиной возникновения шизофрении, в то время как другие синапсы могут оказаться избирательно чувствительны к адреналину, что может быть связано с маниакально-депрессивным психозом.

Streifler и Kornblueth для изучения сахарного обмена при психозе использовали сетчатку крыс, которая аналогична по своей структуре мозговой ткани. При этом они исходили из распространенной концепции о том, что мозг человека использует энергию, освобождающуюся при окислении углеводов. Если это так, то степень утилизации сахара сетчаткой должна отражать состояние мозговой ткани. Полученные авторами данные позволили констатировать значительное понижение использования углеводов в присутствии сыворотки крови больных шизофренией, тогда как сыворотка здоровых людей такого влияния не оказывала. Остается, правда, непонятным, почему тормозящее действие наблюдалось также при использовании сыворотки крови больных, перенесших лоботомию, и сыворотки крови женщин.

Sherwood предлагает рабочее определение психоза, выраженное в неспециальных терминах, а также формулирует три вопроса, на которые необходимо ответить, чтобы

выяснить су-
биохимичес-
психически
каждой ста-
водам, кото-
Sherwood с
30 число бо-
поддающих
ного улучш
дения в же

Получен
варительны
ваться, в да
ми гипотез
Создание с
грядущей

выяснить сущность психоза: где, как и когда нарушаются биохимические процессы при психозе. Проследивая связь психических расстройств с химическими нарушениями на каждой стадии заболевания, он приходит к некоторым выводам, которые могут помочь ответить на эти вопросы. Sherwood сообщает также, что ему удалось увеличить до 30 число больных с кататоническим ступором (очень плохо поддающихся лечению), у которых он добился значительного улучшения, длившегося несколько недель, путем введения в желудочки мозга эритроцитов человека.

* * *

Полученные в настоящее время данные являются предварительными. Многие из выводов будут, видимо, оспариваться, в дальнейшем пересматриваться, заменяться новыми гипотезами. Но это не должно нас обескураживать. Создание союза психиатрии и биохимии является залогом грядущей победы над психическими болезнями.

Предисловие
Предисловие

1. Химическое
Нитро
2. Первые
психозы

ХИМИЧЕСКОЕ
МЕСКАЛИН
СЕРОТОНИН

3. Химическое
обоснование
4. Лизергин
I. Фармакология
II. Психология
Rin
III. Дозировка
соединения
IV. Психическое
5. Мескалин
I. Фармакология
II. Клиника
кал
6. Метаболизм
Метаболизм
Abram

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие к русскому изданию. Д. Д. Федотов	5
Предисловие. Max Rinkel	12

Часть первая ИСТОРИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

1. Химические концепции психоза (исторический обзор). Humphry Osmond	17
2. Первые эксперименты, приведшие к химической концепции психоза. Henri Baruk	31

Часть вторая

ХИМИЧЕСКОЕ, КЛИНИЧЕСКОЕ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ МЕСКАЛИНА, МЕТАБОЛИТОВ, ЭПИНЕФРИНА, ХЕЛАЦИИ, СЕРОТОНИНА, ИНДОЛОВ, ЦЕНТРАЛЬНЫХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ

3. Химические основы психоза. Нейрофармакологическое обоснование химической концепции. Edward V. Evarts	43 58
4. Лизергиновый психоз	58
I. Фармакологический аспект лизергинового психоза. A. Cerletti	58
II. Психологический аспект лизергинового психоза. Max Rinkel	68
III. Диэтиламид лизергиновой кислоты и близкие ему соединения. Albert Hoffman	77
IV. Психоз и фармакологические средства, воздействую- щие на автономную нервную систему. J. E. Thuiller	81 93
5. Мескалиновый психоз	93
I. Фармакологические свойства мескалина. Wolfram Block	106
II. Клинические данные о состояниях, вызываемых мес- калином. Herman C. B. Denber	112
6. Метаболиты эпинефрина	112
Метаболиты эпинефрина и их отношение к шизофрении. Abram Hoffer	421

7. Фармакологически вызванные психозы. <i>Paul H. Hoch, Harry H. Pennes, James P. Cattell</i>	125
8. Хелация как интегративная химическая концепция психозов. <i>John C. Saunders</i>	136
9. Серотонин и его отношение к функциям мозга	141
I. Фармакология серотонина (5-HT) (Обзор). <i>Betty M. Twarog</i>	141
II. Участие серотонина в психических процессах. <i>D. W. Woolley</i>	156
III. Действие психотропных средств (с биохимической и физиологической точек зрения). <i>Bernard B. Brodie, Donald F. Bogdanski и Parkhurst A. Shore</i>	169
10. Индол	182
I. Двухмерная бумажная хроматография индолов мочи у здоровых людей и у больных хронической шизофренией. <i>Aaron Feldstein, Iris M. Dibner, Hudson Hoagland</i>	182
II. Индольные вещества у больных шизофренией (хроматографическое и биологическое исследования). <i>Dargut Kemali, Vito Maria Buscaino</i>	195
11. Экспериментальное исследование биологических жидкостей при шизофрении	198
I. Метаболические нарушения при шизофрении. <i>Robert G. Heath, Byron E. Leach, Sten Martens, Matthew Cohen, Charles A. Feigley</i>	198
II. Церулоплазмин и шизофрения. <i>Roger K. McDonald</i>	205
III. Влияние биологических жидкостей психически больных и здоровых людей на поведение обученных крыс. <i>Charles A. Winter и Lars Flataker</i>	213
IV. Нейро-гуморальные факторы при психозах. <i>Peter H. Bulle</i>	222
V. Действие сыворотки крови больных шизофренией на усвоение глюкозы сетчаткой глаза крыс. <i>Max Streifler и W. Kornblueth</i>	233
12. Изучение головного мозга	243
I. Центральные-церебральные химические вещества и их отношение к психозам. <i>Stephen L. Sherwood</i>	243
II. Кататония, анестезия и сноподобные состояния (вызванные у кошек введением фармакологических средств в желудочки головного мозга) <i>Wilhelm S. Feldberg</i>	251
III. Невраминовая кислота в центральной нервной системе. <i>Samuel Bogoch</i>	268
IV. Психоз как функция нарушенной химической регуляции церебральной синаптической передачи. <i>Amedeo S. Marrazzi</i>	275

Часть третья НЕЙРОЛЕНТИКИ

13. Клинические и биологические исследования	289
I. Истерия и фармакологически вызванные истероподобные состояния. <i>Jean Delay, Pierre Deniker</i>	289

II. Биохимия

14. Генетика
I. Биохимия (операционная генетика)
II. Наследственность
III. Значение
IV. Синтез

15. Теория, физиология
I. Физиология функций
II. Факторы
III. Препараты
IV. Тестирование

16. Препараты
Общие

II. Биологические аспекты фармакодинамики при психозах. <i>Carlo L. Cazzullo</i>	299
--	-----

Часть четвертая

ПРОБЛЕМА ШИЗОФРЕНИИ

14. Генетические, биологические и философские проблемы.	
I. Биохимические аспекты патогенеза шизофрении (опыт перехода от шизофренических явлений к гередео-генетике). <i>O. H. Arnold</i>	313
II. Наследственные расстройства обмена при шизофренических психозах. <i>Bernhard Patzig</i>	325
III. Значение клинических вопросов при изучении сущности шизофрении. <i>Henri Brill</i>	333
IV. Синтез проблемы шизофрении. <i>Hans Hoff</i>	338

Часть пятая

КРИТИЧЕСКИЕ ЗАМЕЧАНИЯ

15. Теории, методы и их критика	351
I. Физиодинамический подход к этиологии и терапии функциональных психозов. <i>Mortimer D. Sackler, Felix Marti-Ibanez, Raymond R. Sackler, Arthur M. Sackler</i>	351
II. Факторы небioхимического порядка и химические теории психических болезней. <i>Nathan S. Kline</i>	361
III. Правильное и неправильное применение статистического метода при биохимических исследованиях больных психозами. <i>Max Reiss</i>	371
IV. Теории психических эффектов фармакологических средств. <i>F. Letemendia</i> и <i>W. Mayer-Gross</i>	376

Часть шестая

ОБСУЖДЕНИЕ

16. Прения	385
Общее заключение. <i>G. Cant</i>	402

2а

печа-
X108/32.
изд. л.

, 6/8
Москва,

БИОХИМИЯ ПСИХОЗОВ

Редактор В. Г. Яцунский

Техн. редактор Н. И. Людковская

Корректор Л. Ф. Карасева

Переплет художника Б. Н. Гутенгога

Сдано в набор 27/II 1963 г. Подписано к печати 26/VI 1963 г. Формат бумаги 84×108/32. 13,25 печ. л. (условных 21,73 л.) 20,93 уч.-изд. л. Тираж 3000 экз. МН-77

Медгиз, Москва, Петроверигский пер., 6/8
Заказ 108. 1-я типография Медгиза, Москва,
Ногатинское шоссе, д. 1.

Цена 1 р. 25 к.

1p.25K

LEMINOX MINRCO 300B